4163

MYCOPATHOLOGIA

EDITORES:

R. CIFERRI et P. REDAELLI

Firenze Pavia

COLLABORATORES:

F. de Almeida, São Paulo — A. E. de Arêa Leão, Rio de Janeiro — R. Arima, Osaka — A. Azzi, Torino — I. Ballagi, Budapest — T. Benedek, Chicago — R. W. Benham, New York — K. B. Boedijn, Buitenzorg — A. Buschke, Berlin — A. Carini, São Paulo — A. L. Carrión, San Juan de Puerto Rico — A. Castellani, Roma — A. Catanei, Alger — N. F. Conant, Durham, N. C. — J. N. Couch, Chapel Hill, N. C. — C. W. Dodge, St. Louis, Mo. — C. W. Emmons, Washington, D. C. — G. Enderlein, Berlin — W. Engelhardt, Tübingen — G. Falchi, Pavia — O. da Fonseca, Rio de Janeiro — I. Froilano de Mello, Nova Goa (Indes Portugaises) — J. A. Gammel, Cleveland, Ohio — H. Gougerot, Paris — L. Grigoraki, Marseille — A. Guilliermond, Paris — F. C. Harrison, Montreal — A. T. Henrici, Minneapolis, Minn. — J. G. Hopkins, New York — R. St. John-Brooks, London — T. Kambayashi, Tokyo — J. E. McKinnon, Montevideo — O. de Magalhães Bello Horizonte — A. v. Mallinkrodt-Haupt, Köln — D. S. Martin, Durham, N. C. — S. Milochevitch, Beograd — M. Moore, St. Louis, Mo. — J. A. Nannfeldt, Upsala — P. Negroni, Buenos Aires — F. L. Niño, Buenos Aires — I. Ørskov, København — M. Ota, Tokyo — Pereira Filho, Porto Alegre — A. Pijper, Pretoria — G. Pollacci, Pavia — V. Puntoni, Roma — E. Rixford (†) San Francisco, Calif. — H. da Rocha Lima, São Paulo — A. Sartory, Strassburg — R. Sartory, Strassburg — F. J. Seaver, New York — R. V. Talice, Montevideo — F. W. Tanner, Urbana, Ill. — A. C. Ukil, Calcutta — I. Ch. Verbunt, Batavia — O. Verona, Pisa — S. A. Waksman, New Brunswick, N. J. — F. D. Weidmann, Philadelphia, Pa. — J. Westerdijk, Baarn.

VOLUMEN III

UITGEVERIJ Dr. W. JUNK — AMSTERDAM — 1941-1943

VOLUMEN III:

Fasc. 1 edit.: 10. II. 1941.
Fasc. 2 edit.: 10. VIII. 1941.
Fasc. 3/4 edit.: 30. IV. 1943.

GEDRUCKT IN HOLLAND
N.V. van de Garde & Co's Drukkerij, Zaltbommel

CONTENUTO: INHALT: TABLE DES MATIÈRES: CONTENTS:

Pag.

C. Cavallero: L'allergia e l'immunità nelle micosi. 2°: Allergia e immunità nelle micosi da lieviti (Blastomicosi). (Dall'Istituto di Anatomia ed Istologia Patologica, R. Univ. di Pavia) 1

E. Baldacci: The classification of Actinomycetes at the 3rd International Congress of Microbiology (New York, September 2—9, 1939). (Dal Laboratorio Crittogamico italiano di Pavia) 42

O. Verona e R. Ciferri: Una presunta azione eccitante sui Funghi della pseudosoluzione etilenglicolica del 3—5-dibenzantracene. (Dall'Istituto di Microbiologia e dal Laboratorio Botanico, Facoltà di Agraria, R. Univ. di Firenze) 44

O. Verona: Un micete patogeno per l'uomo e per le piante. (Dall'Istituto di Microbiologia, Facoltà di Agraria, R. Univ. di Firenze) 50

Flavio L. Niño: Nueva observacion de granuloma paracoccidioidico en la Republica Argentina (Forma linfatico-tegumentaria). Estudio clinico y mycológico (con lam. I y II). (Laboratorio del Instituto de Clínica Quirúrgica, Buenos Aires) 51

Ch. Joyeux: Paul Vuillemin (1861—1932) 64

Bibliographia Mycopathologica (1939), II 81

F. A. SiMões Barbosa: Concerning a new Hyphomycete parasite of man: *Cephalosporium cordoniformis* n. sp. (From the Microb. and Immunol. Dep., Med. School, S. Paulo University) (with plate IV) 93

P. Negroni y R. Blaisten: Estudio morfologico y fisiologico de una nueva especie de *Prototheca*: *Prototheca Ciferrii* n. sp. aislada de epidermis de papa. (Instit. Bacteriologico D.N.H., Buenos Aires) (con láminas V y VI) 94

R. Arima: Die Ausrottung der Tuberkulose durch AO-Impfung. (Arima-Institut für experimentelle Medizin, Osaka, Japan) 105

P. P. Montessori: La granulomatosi coccidioide in Europa. (Dall'Istituto di Anatomia ed Istologia Patologica, R. Univ. di Pavia) 131

C. Cavallero: L'allergia e l'immunità nelle micosi. 3°: Allergia e immunità nelle dermatofizie. (Dal'Istituto di Anatomia ed Istologia Patologica, R. Univ. di Pavia) 140

R. Ciferri e P. Redaelli: Sulle affinità e sulla posizione sistematica dei generi *Madurella* e *Indiella* (Dall'Istituto Botanico, Facoltà di Agraria, R. Univ. di Firenze e dall'Istituto di Anatomia Patologica, R. Univ. di Pavia) 182

P. Redaelli e R. Ciferri: Nuovi reperti di *Trichosporon* ed osservazioni intorno a questo genere. (Dall'Istituto di Anatomia Patologica, R. Univ. di Pavia e dall'Istituto Botanico, Facoltà di Agraria, R. Univ. di Firenze) (con le tavole VII e VIII) 203

Bibliographia Mycopathologica (1940, I) 218

E. Vidari: Granulomatosi sperimentali da specie del genere *Monosporium*. (con la tavola IX) (Dall'Istituto di Anatomia ed Istologia Patalogica, R. Univ. di Pavia) 225

T. Benedek, I. Lewe, H. Price, A. Koransky and **Flora van Horn:** Ponpholyx (Epidermophytosis, dermatophytosis, ringworm of the feet, infectious ecxematoid dermatitis or ringworm, dishidrosis). (From the Salvation Army Free Dispensary and from the Laboratory for mycological Research, Department of Dermatology, Northwestern Univ. Medical School, Chicago, Ill.) 240

C. E. Malan: *Cystidiella valdensis*, nuovo genere e nuova specie di blastomiceti anascosporei (con le tavole X—XII). (Dall'Istituto di Patologia vegetale e Microbiologia agraria e tecnica, R. Univ. di Torino) 255

G. Benedetti: La *Mycocandida pseudotropicalis* (Cast.) Cif. et Red. (Studio sperimentale su le caratteristiche morfologiche, colturali, biochimiche e patogenetiche del micete) (con la tavola XIII). (Dall'Istituto di Patologia Medica e Metodologia clinica, R. Univ. di Pisa) 262

P. Redaelli: Das Immunitätsproblem bei den Mykosen des Menschen. (Aus dem Institut für pathologische Anatomie, Kgl. Univ., Pavia) 280

Pag.

C. Cavallero: L'allergia e l'immunità nelle micosi. 4°: Allergia e immunità nelle micosi da Ifomiceti e da Ficomiceti (Chitridiali e Mucoracee). (Dall'Istituto di Anatomia Patologica: ca, R. Univ. di Pavia) 310

R. Ciferri e **P. Redaelli:** L'impostazione dello studio di alcuni funghi patogeni e parassiti dell'uomo (A proposito di una pubblicazione su *Histoplasma*). (Dall'Istituto Botanica, Facoltà di Agraria, R. Univ. di Firenze e dall'Istituto di Anatomia Patologica, R. Univ. di Pavia) 338

R. Ciferri: A proposito del riferimento di *Emericella variecolor* Berk. et Br. ad *Aspergillus* effettuato da Thom e Raper. (con la tavola XIV) (Dall'Istituto Botanico, Facoltà di Agraria, R. Univ. di Firenze) 340

R. Ciferri e **P. Redaelli:** Posizione sistematica ed affinità dell'*Aegerita Webberi*. (Dall'Istituto Botanico, Facoltà di Agraria, R. Univ. di Firenze e dall'Istituto di Anatomia Patologica, R. Univ. di Pavia) 343

T. Benedek: Are fermentation tests and biochemical characteristics reliable in the defferentiation of Monilias? (From the Laboratory for mycological Research, Department of Dermatology, Nortwestern Univ. Medical School, Chicago, Ill.) 346

Bibliographia Mycopathologica (1940, II) 354

Index Nominum Mycetum 360

BIBLIOGRAPHIA MYCOPATHOLOGICA

II (1939) 10. II.1941 81

I (1940) 10.VIII.1941 218

II (1940) 31. XII.1941 360

TAFELN:	TAVOLE:	PLANCHES:	PLATES:	
				Pag.
Tab. I—III.	**Flavio L. Niño,** Nueva observacion de granuloma paracoccidioidico en la Republica Argentina			56
Tab. IV.	**F. A. Simões Barbosa,** Concerning a new Hyphomycete parasite of man: *Cephalosporium cordoniformis* n. sp.			94
Tab. V—VI.	**P. Negroni** y **R. Blaisten,** Estudio morfologico y fisiologico de una nueva especie de *Prototheca*: *Prototheca Ciferrii* n. sp. aislada de epidermis de papa			100
Tab. VII—VIII.	**P. Redaelli** e **R. Ciferri,** Nuovi reperti di *Trichosporon* ed osservazioni intorno a questo genere			204
Tab. IX.	**E. Vidari,** Granulomatosi sperimentali da specie del genere *Monosporium*			238
Tab. X—XII.	**C. E. Malan,** *Cystidiella valdensis,* nuovo genere e nuova specie di blastomiceti anascosporei			258
Tab. XIII.	**G. Benedetti,** La *Mycocandida pseudotropicalis* (Cast.) Cif. et Red. (Studio sperimentale su le caratteristiche morfologiche, colturali, biochimiche e patogenetiche del micete)			276
Tab. XIV. :	**R. Ciferri,** A proposito del riferimento di *Emericella variecolor* Berk. et Br. *Aspergillus* effettuato da Thom e Raper			340

Index Autorum:

Arima R., 105.
Baldacci E., 42.
Barbosa Simões S. A., 93.
Benedek T., 240, 346.
Benedetti G., 262.
Blaisten R., 94.
Cavallero C., 1, 140, 310.
Ciferri R., 44, 182, 203, 338, 340, 343.
Horn, F. van, 240.
Joyeux Ch., 64.
Koransky A., 240.
Lewe J., 240.
Maḷan C. E., 255.
Montessori P. P., 131.
Negroni P., 94.
Niño Flavio L., 51.
Price H., 240.
Redaelli P., 182, 203, 280, 338, 343.
Verona O., 44, 50.
Vidari E., 225.

L'allergia e l'immunità nelle micosi

2°: Allergia e immunità nelle micosi da lieviti (Blastomicosi)

per il

CESARE CAVALLERO.

(*Dall'Istituto di Anatomia ed Istologia patologica della R. Università di Pavia*)

(3.XII.1939.)

Gli studi sull'allergia ed immunità da lieviti, sia sporigeni che asporigeni, interessano diversi campi della patologia umana. E' infatti a tutti noto che i lieviti possono esplicare la loro azione patogena in ogni parte del corpo umano, sia in sede cutanea superficiale che in sede viscerale profonda; e pare anche che non vi sia organo in cui essi non possano insediarsi e produrre uno stato di malattia.

Circa la sistemazione di questo capitolo, due sono i criteri che si possono seguire: il criterio clinico, più utile dal punto di vista pratico, e quello botanico, scientificamente più esatto. Noi seguiremo il primo criterio e studieremo quindi gli aspetti allergici ed immunitari che assume la malattia da lieviti nelle sue diverse sedi, ma in pari tempo terremo presente, per quanto è possibile, anche la natura botanica del fungo sostenitore della malattia, accennando in modo particolare a questa, là dove se ne presenterà l'opportunità e la necessità. Una trattazione condotta seguendo esclusivamente il criterio botanico nel caso dei lieviti ci è resa impossibile pel fatto che gli autori, nella descrizione dei loro casi, hanno quasi sempre trascurato di classificare esattamente il fungo isolato e ritenuto agente della malattia da loro studiata, limitandosi a definirlo con termini generici e molto vaghi, oggigiorno del tutto insufficienti; e d'altronde è per noi lavoro di troppa mole e non sempre possibile, data la frammentarietà delle notizie che gli autori han riportato sulle caratteristiche botaniche dei lieviti isolati nei loro casi, giungere a reidentificare il fungo lievito isolato da ogni caso che la letteratura riporta.

Comunque, molti accenni verranno fatti a questo proposito in diversi punti della trattazione, con riferimento anche a quanto hanno già detto e dimostrato quegli autori che si sono posti a rivedere criticamente questi casi, e di questo si terrà conto nel sistemare nell'un gruppo di micosi piuttosto che nell'altro alcuni dei casi già erroneamente interpretati per il passato.

A una prima parte dedicata alla revisione dei casi clinici di micosi da lieviti, faremo seguire una seconda in cui riporteremo gli studi sperimentali che finora sono stati fatti sulla immunbiologia di questi funghi, per passare quindi a riferire, a fine capitolo, le principali conclusioni emergenti dal complesso di questi studi.

Sono considerate qui le malattie determinate da lieviti in senso lato: quelli sporigeni o *Saccharomycetales* e quelli asporigeni o *Adelosaccharomycetaceae* (*Blastomycetes* Auct.) con le rispettive famiglie e sottofamiglie. Vi comprendiamo inoltre forme determinate da gruppi fungini molto vicini, anche se a stretto rigore di termini non potrebbero esser considerate tra i lieviti; ciò faremo per non suddividere eccessivamente la materia e per mantenere quindi un'unità di trattazione imposta di solito dalla uniformità delle malattie.

Malattie cutanee da lieviti

Molte forme morbose della cute ed annessi, superficiali e profonde, possono esser sostenute da funghi lieviti sia sporigeni che asporigeni. Queste malattie si manifestano

clinicamente sotto aspetti molto svariati: esse possono assumere il tipo di semplici disidrosi o furuncolosi, o quello più complesso di dermatiti eczematiformi, nodulari, gommose profonde o anche vegetanti e papillomatose. Il fungo in causa, in queste affezioni, è, sistematicamente parlando, molto diverso; a questo proposito si ammette ormai da tutti che una stessa forma clinica possa esser sostenuta da diverse specie fungine, cosí come d'altra parte si ammette che una stessa specie fungina sia capace di determinare forme morbose clinicamente anche molto diverse tra di loro, in dipendenza sia della virulenza primaria del germe che della primitiva recettività dell'organismo.

Molteplici sono le classificazioni che gli autori hanno proposto per queste affezioni cutanee; gran parte di esse sono basate però su di un criterio esclusivamente clinico senza rispetto alcuno per le questioni eziologiche: questo fatto si verifica tanto nella primitiva classificazione proposta da Busse che in quella più recente e comprensiva del Castellani.

Una recente classificazione di Bloch (1930) valorizza le forme cutanee di natura allergica da lieviti. Bloch considera: 1) *Erosio interdigitalis blastomycetica seu oidiomycetica*; 2) Oidiomicosi (blastomicosi [1])) pustolose; 3) Oidiomicosi (blastomicosi) che si manifestano nel diabete; 4) Onicomicosi blastomicetica; egli ricorda inoltre che alcune dermatosi, fino ad oggi considerate come eczema, sono in realtà delle blastomicosi e alcune di esse, secondo la concezione moderna allergica dell'eczema, non sono che delle lesioni a distanza e dei segni di ipersensibilità cutanea verso i prodotti fungini; per queste ultime forme egli adotta e accetta i termini di „levuride" od „oidiomicide".

McLeod (1930) ha tentato una classificazione delle diverse affezioni cutanee da lieviti secondo uno stretto criterio eziologico; egli ha tenute distinte le sole affezioni da *Monilia* e da *Pityrosporon*; le prime hanno i loro agenti eziologici nelle due specie *Monilia albicans* e *Monilia pinoyi* (entrambe reidentificate da Ciferri, Redaelli e Cavallero sotto il binomio di *Mycotorula albicans*) che esplicano la loro azione in lesioni interdigitali (*erosio interdigitalis blastomycetica*), in perionichie suppurate, in particolari tipi di onissi, nella „perlèche" ed infine in lesioni anali e vulvari; il *Pityrosporon* è invece l'agente della dermatite seborroica. Una tale classificazione ci pare un po' troppo limitata e veramente insufficiente sia agli scopi pratici che teorici.

Nel nostro studio noi considereremo globalmente gran parte di queste affezioni sia perchè, data l'insufficienza dei dati a nostra disposizione, è per noi difficile se non impossibile disaminarle criticamente e riportarle a questa od a quest'altra forma morbosa, sia anche perchè non troviamo alcuna classificazione tra quelle proposte che sia veramente soddisfacente e comunemente accettata. Il compito ci è invece facilitato per quelle cosidette forme di *erosio interdigitalis blastomycetica* che sono delle micosi superficiali da lieviti ormai ben caratterizzate nei loro aspetti clinici e già ampiamente studiate dal punto di vista immunitario ed allergico.

Molti autori hanno fatto ricerche sierologiche ed allergiche nei casi di micosi cutanee da lieviti di loro osservazione.

De Beurmann, Gougerot e Vaucher hanno isolato nel 1909 da un caso di eruzione gommosa ipodermo-dermica ulcerosa e disseminata un fungo identificato come *Oidium cutaneum* (che Brumpt riporta a *Geotrichoides cutaneus*): il fungo era agglutinato dal siero del malato cosí come lo *Sporotrichum beurmanni* a un tasso di 1/60 e fissava il comple-

[1]) Per queste forme morbose è giustificato il termine di „blastomicosi" dal momento che gli agenti sono funghi blastosporei (sporigeni e asporigeni); spesso verrà usata la parola di „oidiomicosi" già usata in passato dagli studiosi per indicare forme morbose da lieviti.

mento di fronte al siero del paziente; anche un lievito parassita isolato dalla bocca di un altro paziente era agglutinato dal siero anti-*Oidium*.

Balzer, Gougerot e Bournier (1912) in un caso di micosi gommosa dermo-ipodermica ulcerata da *Parendomyces balzeri* in donna 26enne hanno ottenuto una agglutinazione positiva a 1/100 sul fungo omologo, negativa invece sullo *Sporotrichum*.

Falchi nel 1926 ha notato che i sieri dei pazienti affetti da dermatite da lieviti anche molto superficiale agglutinano il fungo specifico a diluizione di 1/50—1/75.

Redaelli (1928) in un caso di dermatite interdigitale da *Cryptococcus interdigitalis* ha avuto agglutinazione specifica positiva fino a diluizione 1/30; non chiaro impedimento dell'emolisi nelle prove di fissazione del complemento.

Zoon (1930) ha descritto in un uomo di 69 anni una forma cutanea squamo-eritemato-crostosa da *Monilia fioccoi*. Il fungo oltre che dalle lesioni della cute è stato isolato per emocultura dal circolo sanguigno. Il siero del paziente agglutinava le sospensioni del fungo a diluizione di 1/1000; i sieri di controllo avevano invece un titolo agglutinante non superiore a 1/50. La prova di deviazione del complemento è stata francamente positiva.

Sartory A., R., Meyer e Charles (1931) nel loro caso di tumefazione infiammatoria del braccio con metastasi vertebrali da *Mycoderma nobile* n. sp. hanno avuto diverse reazioni sierologiche positive di fronte al fungo isolato dalle lesioni della loro ammalata.

Biberstein ed Epstein (1932), che hanno preso in considerazione ben 99 casi di oidiomicosi umana saggiando i sieri dei pazienti di fronte agli antigeni fungini specifici, hanno ottenuto deviazione del complemento positiva in percentuale del 45,4%; su 136 casi in cui si sospettava la oidiomicosi, i risultati positivi della prova raggiunsero la percentuale del 24,3% e su 729 casi di controllo sicuramente non micosici la prova risultò positiva solo nel 13,5% dei casi.

Castellani e Jacono (1933) con una blastomicetina polivalente preparata da diversi stipiti patogeni di lieviti hanno fatto prove di fissazione del complemento su 10 ammalati sicuramente non micosici e prove di precipitazione in altri 16 individui consimili senza ottenere un solo risultato positivo.

Tarchini (1934) che ha preso in considerazione un discreto numero di micosi cutanee superficiali e profonde di tipo clinico diverso (nodulo-gommose, pustolose, eritemato-squamose o vescicolari, follicolari etc.) e sostenute da funghi appartenenti a generi diversi, ma in parte ascrivibili al gruppo dei lieviti (*Debariomyces*, *Trichosporium*, *Eurotium*, *Hormodendrum*), ha ottenuto numerosi risultati positivi nelle prove agglutinanti ad un tasso variabile tra 1/200 ed 1/400 con i sieri di portatori di forme nodulo-gommose profonde; negative o solo lievemente positive sono invece risultate queste prove nelle forme più superficiali di dermatite. La prova di fissazione del complemento ha sempre dato all'autore risultati poco soddisfacenti ed infatti fu riscontrata positiva ma debole soltanto in quei casi in cui la prova agglutinante aveva corrisposto; positiva è stata pure in qualche raro caso a prove agglutinanti negative.

Engelhardt e Brackertz fin dal 1926 in un uomo con dermatite da lieviti (*Debariomyces* sp.?) associata ad onicomicosi hanno fatto prove intradermiche con diversi allergeni specifici variamente preparati: un allergene costituito dal fungo vivo ha determinato una vivace reazione esitata in 5° giornata in ulcerazione; gli altri allergeni sperimentati hanno dato invece reazioni molto più moderate. Individui sani di controllo hanno risposto alla prova in modo negativo.

Falchi nel 1926 ha ottenuto molte reazioni positive inoculando l'antigene specifico per scarificazione in pazienti con dermatomicosi da lieviti, mentre non ha riportato che reazioni negative con la tricofitina e con la sporotrichina. Egli ha inoltre notato che in questi ammalati l'allergia cutanea persisteva attenuandosi gradualmente per circa un mese dalla guarigione clinica del processo, per quindi scomparire del tutto.

Engelhardt successivamente (1927) faceva su di un suo paziente una osservazione singolare che molti punti di contatto ha con quelle levuridi di Ravaut sulle quali ci intratterremo in seguito. Si trattava di una dermatite di tipo pemfigoide dalla quale fu possibile isolare un fungo lievito; questo reinoculato vivo nel paziente determinava lesioni analoghe alle spontanee, inoculato invece dopo uccisione al calore dava insorgenza ad ampie reazioni che erano molto più pronunciate nelle zone di cute già guarite dal processo che non in quelle precedentemente illese. L'autore ha pensato trattarsi nel suo caso di una dermatite erpetiforme cui si era sovrapposta un'infezione fungina che aveva sensibilizzato l'intera superficie cutanea.

Zoon (1930) ha trovato che un'iniezione intracutanea di fungo ucciso al calore in un suo paziente determinava una netta reazione infiltrativa, mentre la prova di controllo con semplice soluzione fisiologica non dava reazione apprezzabile.

Biberstein ed Epstein (1932) nei 99 casi di oidiomicosi da loro considerati, non hanno trovato che le reazioni allergiche dessero risultati specifici; la prova è stata molto di frequente positiva anche nei soggetti sani di controllo.

Staehelin, Jui-Wu-Mu e van Schouwen (1932) hanno considerato la reattività cutanea di 83 persone, di cui 36 sane e 47 affette da diverse malattie cutanee tra cui anche 3 casi di intertrigo blastomycetico, verso una oidiomicina standard. Di fronte all'allergene non diluito tutti i soggetti hanno presentato una reazione urticarioide precoce, mentre solo un terzo di essi ha reagito alla introduzione dello stesso, diluito a 1/100. Dopo 24 ore la reazione perdeva il suo carattere urticarioide per assumere un aspetto papuloso. Questi due tipi di reazione sono stati osservati tanto in individui a cute sana che in quelli ammalati delle forme micosiche specifiche. Questi autori hanno confermato quanto Hi sperimentalmente, sotto la direzione di Ravaut, aveva già avuto modo di dimostrare: che cioè la cute di tutti gli individui risponde in modo positivo alle iniezioni di oidiomicina.

Carlini (1932), alla stregua di queste precedenti ricerche, in una serie di dermatosi di tipo disidrosiforme, eczematoide, intertriginoso etc. sostenute da funghi lieviti, ha fatto ripetute prove intradermiche coi filtrati colturali dei miceti isolati senza però ottenere risultati chiari agli scopi di una convalida diagnostica.

Fraccari (1935) in diverse dermatosi da *Geotrichum candidum* ha avuto risultato positivo dalle prove allergiche specifiche.

Accanto alle suddette più frequenti forme epidermiche e dermiche parrebbero non rari i casi di onissi, perionissi e paronichia da funghi lieviti. Haler (1931) su 25 casi di paronichia cronica presi in esame, in 24 ha isolato una *Monilia pinoyi* (= *Mycotorula albicans*) identificata in base a criteri morfologici e biochimici; invece nelle mani normali questo germe non è stato mai trovato, cosí come nei casi di paronichia acuta dai quali si son isolati solo stafilococchi e coli. L'affezione sarebbe più frequente nel sesso femminile in rapporto con diversi fattori tra i quali non ultimo l'uso frequente della manicure.

Ricerche sierologiche ed allergiche in queste forme superficialissime di micosi da lieviti sono state fatte da diversi ricercatori.

Ciarrocchi (1933) da un caso di onicomicosi in donna 23enne ha isolato una *Mycotorula onychophila* n. sp.; questa specie è stata studiata incompletamente dal punto di vista botanico; la prova intradermica nella paziente con tricofitina è risultata negativa, intensamente positiva invece la reazione susseguente all'introduzione intradermica di una sospensione del fungo specifico ucciso al calore. Le stessa sospensione inoculata per controllo nel derma di individui sani non ha determinato reazioni apprezzabili; in soggetti portatori di dermatomicosi superficiali non da lieviti la reazione è stata spesso positiva, ma però è comparsa più precocemente e si è risolta più rapidamente che non quella ottenusa sulla paziente. Nettamente positiva è stata la prova di deviazione del complemento sul siero dell'ammalata; una sospensione di spore del fungo è stata agglutinata dal siero specifico diluito fino a 1/250, mentre altri sieri di controllo non hanno determinato alcuna agglutinazione apprezzabile.

Connor (1933), che da 14 casi di paronichia cronica ha isolato la *Monilia albicans* (= *Mycotorula albicans*), ha potuto identificare il fungo con l'ausilio di studi sierologici soddisfacenti.

Guggenheim (1923) ha avuto invece risultato negativo saggiando la reattività di un caso di paronichia da lieviti verso una oidiomicina specifica.

Erosio interdigitalis blastomycetica — Nell'eterogeneo gruppo clinico delle „erosio interdigitalis" è venuta prendendo posto, accanto alla forma da streptococchi e da dermatofiti, una intertrigine micosica da lieviti che è comunemente definita come „erosio interdigitalis blastomycetica". Gli isolamenti positivi dalle lesioni per lieviti asporigeni

e la dimostrata riproduzione sperimentale della malattia hanno convalidato questa nuova entità nosografica.

Mackinnon (1933) in 6 casi di questa malattia ha isolato rispettivamente: 2 volte la *Mycotorula albicans*, 2 volte un fungo appartenente al genere *Mycotoruloides*, 1 volta un *Blastodendrion* ed infine in un ultimo caso una Mycotorulea a colonie cremose non meglio identificata; Cortella (1933) da altri 4 casi ha isolato una *Monilia pseudolondinensis*, una *M. parabalcanica* e due stipiti di *Cryptococcus* sp. non meglio classificati; Negroni (1934) ha quasi sempre isolato funghi che per le loro caratteristiche morfologiche e biochimiche erano riportabili alla grande specie *Mycotorula albicans*; e infine Tarchini (1934) da 26 casi di questa malattia ha isolato numerosi funghi classificati come *Cryptococcus interdigitale, C. favrei, Debariomyces globulus, Trychosporon cutaneum, Monilia onychophila, M. fioccoi, M. tumefaciens*, e *M. alba*.

I tentativi di riprodurre sperimentalmente la malattia nell'uomo sono riusciti a Zingale, Cortella, Stikel ed a Dowling, i quali però per giungere all'intento hanno dovuto spesso ricorrere a particolari artifici tecnici.

A convalidare la natura micosica di queste forme morbose erosive superficiali della cute e a darne i mezzi diagnostici per la clinica, alcuni autori hanno ricercato se in esse fosse dimostrabile, non ostante la superficialità dell'affezione, un risentimento allergico dell'organismo in toto od anche delle modificazioni umorali indici dello stato di malattia.

Marengo (1926) nei casi di *erosio blastomycetica* da lui studiati ha ottenuto una reazione intradermica positiva in 5 casi su 6. Le prove sierologiche praticate da questo autore sul siero dei suoi ammalati han dato risultati incostanti: su 6 casi considerati l'autore ha ottenuto infatti la fissazione del complemento sempre negativa e la agglutinazione positiva solo a diluizione di 1/50—1/100. Marengo per le prove di fissazione ha preparato l'antigene da colture di 96 ore: sei ansate di patina fungina venivano sospese in 5 cc. di sol. fisiologica e quindi poste il 1° giorno a temperatura di 90°C per un'ora, il 2° giorno a 60°C per un'ora, poi in termostato a 37°C per 24 ore; la sospensione veniva quindi addizionata di 2 gocce di etere.

Mackinnon (1933) ha fatto prove di intradermoreazione nei suoi ammalati con una dermatofitina ed una levurina preparate personalmente con ceppi autoctoni di funghi ben identificati; in due casi egli ha ottenuto, sia con la dermatofitina che con la levurina, delle reazioni precoci consistenti in maculo-papule dolorose e pruriginose che scomparivano già alla 48° ora; in un terzo caso datante da 10 giorni la tricofitino-reazione è stata negativa, mentre quella con levurina è risultata positiva e molto netta; positiva e precoce è risultata la reazione alla levurina anche in un ultimo caso datante da 2 mesi in cui la prova con tricofitina aveva dato risultato negativo. Quindi complessivamente, nei quattro casi in cui è stata praticata la prova con levurina, si è avuta positività del 100 %, una positività di grado molto minore è stata data invece dall'antigene aspecifico, la tricofitina. Questi risultati valgono per Mackinnon a convalidare la natura micosica dell'affezione ed i legami stretti che essa ha con un parassitismo da lieviti asporigeni.

Reperti meno probativi riportano i seguenti autori.

Negroni (1934), su 8 casi di *erosio blastomycetica* considerati con le prove allergiche cutanee, ha avuto solo tre risultati positivi; nelle prove sierologiche condotte su 10 casi questo autore ha avuto fissazione positiva ed intensa in 7, semplicemente positiva in 1 e dubbia negli altri 2 casi, mentre su ammalati di disidrosi tricofitica, su sieri di luetici con Wassermann positiva e su sieri di individui sani la reazione è sempre risultata negativa; solo un siero controllo di lebbroso ha dato deviazione netta ed evidente di fronte all'antigene fungino.

Cortella (1934) in 4 casi di osservazione personale conclude il suo studio affermando che nell'*erosio blastomycetica* tutte le prove biologiche, salvo le prove intradermiche, non hanno che un limitatissimo valore ai fini diagnostici; delle prove saggiate dall'autore quelle sierologiche si sono dimostrate, tra le altre, le meno attendibili.

Tarchini (1934) ha preso in considerazione dal punto di vista della sierologia ben 26 casi di micosi interdigitali da lieviti ed ha sempre avuto risultato negativo nelle prove agglutinanti; nelle prove di fissazione del complemento più della metà dei casi ha dato solo esito debolmente positivo.

Negroni (1934), che ci ha dato uno studio veramente esauriente sulle reazioni biologiche nelle moniliasi cutaneo-mucose globalmente considerate, ha praticato in un certo numero di questi ammalati le prove intradermiche sia con una levurina costituita da un antigene filtrato, sia con la sostanza idrocarbonata estratta dai corpi fungini con tecnica particolare; coi sieri dei pazienti egli ha poi praticato le prove di precipitazione, di deviazione del complemento e quelle di agglutinazione. Come precipitogeno egli ha usato il glucide fungino, come agglutinogeno le sospensioni del fungo e come antigene deviante un estratto acquoso del micete diluito a 1/50—1/100.

I risultati ottenuti possono venir così riassunti: su 45 casi presi in considerazione la intradermoreazione con levurina à stata positiva in 25; su 34 casi presi in esame la stessa prova con il glucide è stata positiva soltanto in 3. Su 50 casi la ricerca di precipitine nel siero è stata sempre negativa salvo in uno. Su 49 casi, l'agglutinazione ha dato risultato positivo in 10 a diluizione di 1/25—1/50, in un caso di mughetto anche fino a 1/800. Su 50 casi, la deviazione del complemento è stata in 38 positiva, in 3 dubbia ed in 9 negativa; la reazione di Wassermann e quella di Kahn, nei casi in cui è stata ricercata, è risultata sempre negativa. Su 19 controlli affetti da malattie varie tra cui anche due individui normali, la deviazione del complemento è risultata positiva solo 3 volte: e precisamente in un ammalato di lebbra e in due individui sofferenti di lesioni disidrosiche delle mani che d'altronde, a detta dell'autore, potevano forse stare a rappresentare una lesione a distanza d'un focolaio latente o misconosciuto di moniliasi. Su 5 controlli presi in esame con la prova intradermica ben 4 han dato esito positivo, e precisamente un caso di psoriasi, un caso di intertrigine micosica da dermatofiti, un altro caso di dermatite con reperto negativo circa la presenza di miceti ed infine un caso di onissi e perionissi egualmente a reperto colturale e micologico negativo.

Queste statistiche abbastanza estese, e specialmente quella ultima di Negroni, ci permettono senz'altro di ritenere che anche in affezioni superficiali e localizzate, tali da non determinare apparentemente un risentimento generale dell'organismo, i lieviti asporigeni (generi *Mycotorula*, *Geotrichoides*, *Monilia* in senso medico e lato, ed altri generi minori) siano capaci di determinare nell'organismo ospite delle modificazioni allergiche istogene e delle particolari modificazioni umorali le quali, se anche non è certo che rientrino nel quadro dei meccanismi immunitari in senso stretto, pure costituiscono di per sè degli elementi non trascurabili nel giudizio diagnostico e prognostico della malattia. Sul meccanismo intimo con cui una tale sensibilizzazione dell'ospite si stabilisce e sul significato biologico che ad essa va attribuito noi ritorneremo in seguito; però ci preme di citare qui una recente ricerca del Negroni in base alla quale noi dovremmo ammettere per questi funghi l'esistenza di anticorpi allergizzanti di natura aptenica i quali verosimilmente dovrebbero giocare un ruolo non trascurabile nel processo di sensibilizzazione dell'organismo.

Con particolari procedimenti tecnici Negroni ha estratto dalle capsule avvolgenti le blastospore della *Mycotorula albicans*, uno dei lieviti asporigeni meglio conosciuti e frequente sostenitore di forme di *erosio micosica*, una sostanza di natura idrocarbonata ed una sostanza analoga ha anche ottenuto dai mezzi di coltura in cui il fungo ha vegetato; ed ha osservato che, mentre la prima di queste sostanze, pur conservando il suo potere antigene „in vitro" nelle prove di flocculazione e di fissazione, in ammalati di moniliasi cutanea o mucosa da lieviti non dà mai reazioni allergiche, la seconda sostanza, rappresentante il carboidrato del mezzo colturale in cui ha vegetato il fungo, su 27 casi presi in esame, solo in uno ha dato una reazione dubbia, mentre negli altri essa è sempre stata netta e positiva e talora anche in tal grado da dare risentimento generale

dell'organismo ammalato. Nelle prove di controllo però questo aptene non ha dimostrato di essere strettamente specifico: ed infatti, su 23 casi di dermatiti clinicamente ed eziologicamente diverse saggiate di fronte ad esso, 5 casi di dermatite da dermatofiti, 2 altri casi di moniliasi cutanea ed un caso di psoriasi hanno dato reazioni positive. Nei controlli però la reazione positiva è stata sempre più precoce nella sua comparsa e più rapida nel risolversi di quella che si poteva osservare nei blastomicosici; si dovrebbe quindi concludere col dar valore a scopo diagnostico esclusivamente a quelle reazioni che pur manifestandosi nelle prime 24 ore, si vanno successivamente accentuando o almeno persistono fino al terzo giorno.

Questa ricerca del Negroni si ricollega a quelle analoghe fatte da Kesten, Mott ed altri dal 1930 al 1932 e da Bailey e Goldman nel 1934.

Kesten e Mott fin dal 1930 avevano sperimentalmente notato che i polisaccaridi ricavati dai lieviti hanno molto spiccata la proprietà di rivelatori dello stato allergico; essi notavano che l'inoculazione di queste sostanze per via venosa in conigli già da tempo infettati col fungo nella camera anteriore dell'occhio, determinava una spiccatissima reazione infiammatoria nell'occhio sensibilizzato.

Successivamente Kesten, Mott, Cook e Jobling, con studi diretti a scoprire un precipitogeno che fosse specifico per ogni singola specie fungina, avevano dimostrato che queste sostanze idrocarbonate estraibili dagli elementi fungini potevano essere precipitate dagli antisieri specifici anche a diluizioni molto alte; ma anche usando come precipitogeno i polisaccaridi fungini le cross-precipitazioni erano molto frequenti; col metodo dell'assorbimento era però sempre possibile in ogni caso dimostrare nei sieri le loro frazioni precipitanti specifiche.

Bailey e Goldman, ad evitare le false reazioni da levurina che si possono avere anche in individui normali, hanno estratto dai funghi un polisaccaride con lo stesso metodo impiegato da Bloch, Labouchère e Schaaf per purificare la tricofitina ed hanno saggiato la reattività cutanea di soggetti sani ed ammalati di fronte a questa sostanza idrocarbonata. I risultati non sono stati però soddisfacenti dato che la prova ha avuto esito positivo in tutti gli individui saggiati, tanto in quelli sani che in quelli ammalati. Gli autori, per spiegare i loro reperti, hanno avanzato una duplice ipotesi pensando, o che gli estratti del fungo contengano delle sostanze irritanti difficilmente allontanabili o, con maggior probabilità, che tutti gli individui siano ipersensibili ai lieviti sia per l'esistenza di una qualche infezione latente, sia per una persistenza di stati allergici da infezioni pregresse.

La possibilità di indurre reazioni di tipo allergico anche molto intense e violente in ammalati di dermatomicosi da lieviti, anche se molto superficiali e lievi, con una secondaria introduzione di antigene è anche segnalata da alcune osservazioni fatte da quegli autori che sperimentarono una terapia vaccinica in questi pazienti. Jaubert e Goy (1923) in un ammalato di una forma di onissi e perionissi eritematosa e secernente da *Cryptococcus* sp., hanno notato, in seguito ad una inoculazione di una tenue dose (0,25 cc.) d'un vaccino iodato del micete nel sottocutaneo, l'insorgenza di una vivace reazione di focolaio seguita dopo breve tempo da completa guarigione. Reazioni violente e guarigione con terapia vaccinica hanno pure ottenuto Favre e Ota (1923) in un'affezione cutanea da *Blastodendrion favrei*; il vaccino era in questo caso costituito da colture del fungo a virulenza attenuata.

Mughetto, moniliasi generalizzate, levuridi

I funghi lieviti sporigeni ed asporigeni sono non di rado in causa in alcune forme morbose superficiali e profonde delle mucose; ricordiamo i casi di *mughetto buccale* e *faringeo*, i casi di *uretrite* e *vaginite* da lieviti, le *rettiti*, le *vulviti* da lieviti etc. In queste forme morbose, svariatissime per sede, decorso ed anche per i rispettivi agenti eziologici, si possono stabilire nell'organismo ammalato degli stati allergici anche molto speiccati, rivelabili ad un secondo contatto della sostanza specifica o paraspecifica sensibilizzante: ne fanno fede le antiche osservazioni di Roger e Concetti e quelle più recenti di Engelhardt e Brackertz, di Epstein, Kedeny, Negroni, Niño, Grütz, etc. Il fatto non si verifica costantemente: Zeisler ha potuto infatti documentare due casi clinici di moniliasi linguale, uno sostenuto dalla *Monilia pinoyi* (= *Mycotorula albicans*) e l'altro da un lievito anascosporeo non meglio identificato, in cui le prove intradermiche con l'allergene specifico hanno avuto esito negativo.

Nel corso di queste forme morbose sono documentabili nei sieri dei pazienti anche quelle particolari modificazioni umorali, svelabili con le prove di agglutinazione, precipitazione e di deviazione del complemento, alle quali si attribuisce da alcuni autori il significato di modificazioni immunitarie, e sono pure dimostrabili non infrequentemente quegli anticorpi strettamente immunitari noti coi nomi di opsonine, di micotropine, micolisine, etc.

Esistono poi, accanto a queste infezioni circoscritte, delle forme generalizzate, in cui il fungo si diffonde a tutto l'organismo. Sono documentati nella letteratura antica sull'argomento dei casi in cui il fungo dal primario „focus" buccale, per favorevoli condizioni istituitesi nell'organismo parassitato, è passato in circolo creando dei veri stati setticemici acutissimi tali da condurre rapidamente a morte.

Peraltro l'eventualità d'una setticemia pura da lieviti dev'esser ritenuto un fatto del tutto eccezionale, dato che le forme di moniliasi generalizzate rivestono quasi sempre i caratteri della settico-piemia, con localizzazioni metastatiche multiple cutanee e profonde dalle quali l'infezione trae continuo alimento per le successive gittate in circolo di germi virulenti.

Ricordiamo tra i casi più dimostrativi quelli di Cortella, Etchevarne e Negroni, Rockwood e Greenwood, Dowling e Hazard.

Cortella nel 1930 riportava il caso di un lattante di 3 mesi e mezzo d'età con grave disturbo di nutrizione, in cui una forma di mughetto buccale ebbe a generalizzarsi con interessamento embolico di quasi tutti gli organi e con stato settico generale grave e tale da condurre in breve a morte il piccolo paziente. Ma molto probabilmente in questo caso si trattava di un'associazione morbosa di un mughetto buccale con sepsi strepto e stafilococcica: l'autopsia, che avrebbe potuto chiarire il diagnostico, non è stata effettuata.

Etchevarne e Negroni (1932) han descritto in un piccolo argentino di 3 anni e mezzo ad allattamento artificiale un caso di generalizzazione cutaneo-mucosa della *Monilia albicans* (= *Mycotorula albicans*). L'ammalato presentava mughetto buccale, intertrigine perianale e perigenitale, ascessi sottocutanei multipli da piogeni al capo torace addome ed arti, „perlèche", lesioni erpetiformi al solco labiomentoniero, lesioni eritemato-squamose al petto ed alle spalle ed enterite mucosa. Da tutte le lesioni sia cutanee che mucose, salvo che dagli ascessi piogenici, gli autori hanno isolato un ceppo di *Monilia albicans* e cosí pure dalle feci.

Rockwood e Greenwood (1934) hanno descritto un caso simile al precedente in un adulto; l'infezione era diffusa alle fauci ed all'esofago ed interessava anche gran parte della superficie cutanea.

Downing e Hazard (1935) hanno descritto un caso di moniliasi cutanea in un

giovane paziente che presentava in pari tempo un'eruzione di elementi ipercheratosici della faccia e delle ulcerazioni di tipo aftoso della mucosa buccale; dalle lesioni facciali e buccali è stato isolato un ceppo fungino identificato come *Monilia albicans* (= *Mycotorula albicans*).

Si tratta quindi generalmente di forme morbose a focolai multipli, a decorso generalmente cronico e gradualmente progressivo, in cui le metastasi compaiono a distanza da un „focus" primario e che di questo „focus" conservano tutti i caratteri di decorso, aspetti clinici ed anatomo-istologici; queste lesioni seconde metastatiche agli esami istologici dimostrano la presenza in esse del fungo parassita; esse di solito portano all'„exitus" l'infermo.

Uno dei fatti principali che scaturisce dalla disamina dei casi di moniliasi generalizzata, e sul quale noi vogliano fissare bene l'attenzione del lettore, sta in questo: che, nei casi in cui sono state fatte ricerche in proposito, sempre è stato possibile dimostrare in questi ammalati l'esistenza di uno stato anergico cutaneo da interpretarsi nel senso di una *anergia negativa* stabilitasi per azione dell'allergene a livello del „focus" primario, e la assenza anche di quelle modificazioni umorali indici, secondo alcuni, dello stabilirsi nell'organismo di uno stato immunitario. Le manifestazioni umorali ed istogene starebbero quindi a documentare in questi pazienti un comportamento passivo dell'organismo verso l'infezione che in esso ha preso piede.

Date queste condizioni è lecito pensare che, non tanto la virulenza primaria del fungo, quanto e sopratutto la risposta che il terreno ha dato al contatto del parassita, sia l'elemento di maggior peso nell'orientare la sindrome e nel caratterizzarla: un terreno modificato verso lo stato di anergia negativa istogena ed umorale non potrà più opporre all'invasione parassitaria quelle barriere di cui dispone allo stato normergico. In queste condizioni la malattia volge fatalmente verso l'„exitus" ed il fungo, date le scarse o nulle resistenze che gli vengono opposte, ha buon gioco per vegetare attivamente là dove s'impianta e per determinare qui le lesioni caratteristiche.

In queste forme di moniliasi generalizzata si può pressochè costantemente reisolare il fungo tanto dalle lesioni seconde metastatiche che dal circolo sanguigno.

Ma esistono, chiaramente documentati nella letteratura, degli altri casi di blastomicosi generalizzate in cui l'eruzione delle lesioni seconde a distanza dal primitivo „focus" cutaneo o mucoso riveste caratteri particolari e ben diversi da quelli sopra accennati. Accenniamo ai casi di *eruzioni generalizzate allergiche*, che presentano caratteri sovrapponibili a quelli descritti per le note dermatofitidi, cui per analogia terminologica si è convenuto di dare il nome di „levuride" o quello invero non troppo proprio di „oidiomicide" [1]). In queste forme particolari, date le peculiarità che verremo esponendo in seguito, il primo fattore determinante dev'essere ritenuto senza dubbio la stato di reattività dell'organismo parassitato; il fungo originariamente insediato nel „focus" primario cutaneo o mucoso sensibilizza l'ospite per mezzo dei suoi eso- od endoprodotti specifici e ne modifica i caratteri di sensibilità e di reattività; e quando per particolari condizioni, a noi in gran parte ignote, egli giunge a superare la barriera che si è stabilita al suo punto di innesto e si generalizza all'organismo, esso non determinerà più la classica reazione istogena che noi comunemente osserviamo a livello della porta di entrata, ma una reazione diversa sia come caratteri clinici che anatomo-istologici, orientata e caratterizzata da quello stato di modificata reattività che si è stabilito nell'organismo.

La letteratura non manca di esempi in proposito; ma se noi vagliamo attentamente

[1]) Potrebbe essere giustificata la proposta di usare la denominazione di „blastomicide".

i casi descritti, noi dobbiamo convenire che in molti casi si è voluto un po' arbitrariamente interpretare come „levuridi" delle lesioni seconde semplicemente metastatiche e che in molti casi poi la diagnosi di cosidetta „levuride" non è stata corredata da quei molteplici dati che noi riteniamo indispensabili per un sicuro giudizio.

Noi fissiamo come elementi fondamentali di giudizio per una forma di „levuride" i seguenti:

1) dimostrazione di un „focus" cutaneo o mucoso di infezione da lievito;
2) secondarietà d'insorgenza della lesione allergica;
3) sterilità delle lesioni seconde agli esami microscopici e colturali;
4) aspetti clinici ed anatomo-istologici diversi da quelli della lesione focale primaria;
5) guarigione delle lesioni seconde conseguente alla guarigione della lesione primaria per azione di una terapia focale esclusiva;
6) documentazione di uno stato iperergico cutaneo con le prove di intradermoreazione con allergeni specifici.

Altri criteri, quali i caratteri di sede, di distribuzione degli elementi eruttivi etc., i reperti emocolturali positivi etc., avvaloreranno la diagnosi e la correderanno di alcuni dati patogenetici. In verità alcuni dei criteri elencati non hanno un valore assoluto e non vanno esenti da critiche; quindi noi pensiamo che solo dall'insieme dei reperti si possa giungere ad un'esatta diagnosi di queste forme.

Scorrendo la letteratura, noi vediamo che molti dei casi descritti come levuridi non sono stati a sufficienza vagliati nè corredati da diverse di queste prove elencate.

A detta di Ravaut e Rabeau, alcuni studiosi hanno già da tempo potuto osservare la comparsa di lesioni seconde allergiche nel decorso d'una affezione cutanea da lieviti; essi però non hanno nè sospettato, nè posto, che esistesse una qualche relazione tra queste lesioni seconde ed i fatti focali primari.

Bazin e Brocq avevano segnalato in un loro studio sulle intertrigini la possibile apparizione di manifestazioni tipo „levuride"; Hudelo e Montlaur, Joulia, etc. nella descrizione di alcune forme cliniche di intertrigini da lieviti avevano pure essi accennato all'esistenza di lesioni seconde di tipo eczematiforme che possono insorgere a distanza dalle prime; anche Brocq e Desaux, Favre ed altri avevano segnalato fatti consimili nel decorso di alcune ferite di guerra. Soltanto Brocq aveva visto un po' chiaro nella questione quando metteva particolarmente in rilievo il fatto della loro comparsa secondaria.

Il merito di aver segnalato queste forme morbose e di averle studiate ampiamente va pertanto a Ravaut ed a Rabeau che per primi sono giunti ad affermare la loro natura seconda allergica partendo dallo studio diligente, clinico e biologico, di alcune affezioni cutanee di tipo intermedio tra le paracheratosi e l'eczema le quali talora compaiono nel decorso di alcune micosi cutanee da lieviti. Per Ravaut e Rabeau la paracheratosi psoriasiforme rappresenta la tipica forma di „levuride". Intratteniamoci brevemente sui casi riportati in anni successivi da questi autori.

Il primo caso descritto da Ravaut e Rabeau risale al 1928. Si trattava di una dermatosi iniziata nella regione genitale e successivamente estesa agli inguini ed alle regioni sottomammarie, in cui gli esami microscopici e colturali hanno permesso di escludere che si trattasse di streptococcia o altrimenti di dermatofizia, dato l'isolamento positivo per lieviti asporigeni; dopo un mese si manifestarono delle lesioni seconde di tipo paracheratosico sull'arto superiore della paziente, lesioni che si son dimostrate sterili agli esami colturali anche ripetutamente eseguiti. La cute del soggetto rispondeva positivamente alle iniezioni intradermiche di tricofitina mono e polivalente, anzi nel punto sede dell'iniezione dopo 4 giorni si aveva la comparsa di lesioni di paracheratosi

perfettamente sovrapponibili per i loro aspetti clinici a quelle comparse spontaneamente sull'arto superiore.

Un secondo caso si riferisce ad una signora di 75 anni portatrice di una intertrigine bilaterale dei solchi sottomammari, colturalmente positiva per un lievito; la prova intradermica con tricofitina ha avuto esito negativo; una cura iodica è stata seguita da successo. Ma dopo 25 giorni si è avuta una recidiva dell'intetrigine e la comparsa contemporanea di placche paracheratosiche non abitate da lieviti al fianco sinistro e nel punto sede della primitiva iniezione diagnostica di tricofitina. Sotto una nuova terapia iodica entrambe le lesioni sono regredite completamente e tutte e due contemporaneamente.

Un terzo caso, di tutti il più dimostrativo, è stato descrito nel 1929: si trattava di una donna di 42 anni che da 14 mesi era affetta di una intertrigine ascellare, inguinale e submammaria e da placche papulo-vescicolari, ricordanti l'eczema, sui fianchi e sulle natiche; la malattia si è dimostrata sensibile agli iodici; gli esami microscopici e colturali non hanno però dimostrato alcuna presenza di funghi nelle lesioni, e anche la tricofitino-reazione ha avuto esito negativo. Invece l'iniezione intradermica di 2—3 gocce di una „levurina", preparata da un *Saccharomyces* sp., ha determinato dopo 24 ore una reazione vivace che nei giorni successivi si è estesa gradualmente fino ad assumere dopo 13 giorni l'aspetto di una vasta placca di paracheratosi a lungo persistente. Al formarsi di questa nuova lesione si è associata una riattivazione delle lesioni primarie. Ripetute le prove colturali da entrambe le lesioni primarie, gli autori sono riusciti finalmente a isolare da una di esse un *Cryptococcus* sp. Lo spiccato stato allergico della paziente verso la levurina è diminuito in seguito alla regressione ed alla guarigione della malattia, ma è stato possibile dimostrarlo ancora ad un mese e mezzo di distanza dalla guarigione clinica del processo. Gli autori hanno poi notato che, a guarigione avvenuta, nelle sedi che erano già state sottoposte ad iniezioni intradermiche diagnostiche, data l'insorgenza di una certa immunità locale, la reazione allergica da levurina non si manifestava più in tutta la sua intensità ed estensione. Un'intradermoreazione con tubercolina 1 1000 e con soluzione di novarsenobenzolo ha dato in questo periodo nette e persistenti reazioni (*parallergia*!). Lo stato iperergico presente nella paziente all'inizio della malattia, in seguito alle ripetute manifestazioni ipercheratosiche spontanee o provocate, si è molto attenuato; negli ultimi tempi in cui gli autori poterono tenere in osservazione la loro paziente si era giunti anzi al grado di una completa anergia verso la levurina (*anergia positiva*!).

Le ricerche di Ravaut non si limitano a queste poche osservazioni cliniche; con la collaborazione dei suoi allievi (Rabeau, Civatte, Longhin, Sloimovici, Hesse, Koang, etc.) l'illustre dermatologo francese ha svolto negli anni successivi queste sue prime ricerche probative estendendole a certi eczemi secondi e giungendo in tal modo a dimostrare per queste forme morbose la stessa natura di reazioni allergiche a distanza che egli già aveva dimostrato per le paracheratosi. Ravaut notava infatti che talora in individui sensibilizzati da un'affezione da lieviti o da streptococchi, o da entrambi questi elementi eziologici associati, si poteva osservare la comparsa sotto forma eruttiva ed in regioni lontane dal „focus" primario di manifestazioni seconde eczematose con tutti i caratteri di un'eruzione allergica a distanza; sulla base di questa osservazione egli creava la sua dottrina allergica dell'eczema secondo; prospettava inoltre la natura allergica micosica della psoriasi, cui, come meglio verremo dicendo in seguito, hanno portato il loro contributo diversi ricercatori. Ravaut dimostrava inoltre con esami istologici che le lesioni paracheratosiche dei suoi pazienti, sia quelle spontanee che quelle provocate ad arte con iniezioni di levurina, hanno una struttura identica a quella degli eczematidi di Darier e dell'eczema banale.

Circa l'interpretazione patogenetica delle levuridi, Ravaut e Rabeau sostenevano in un primo tempo esclusivamente una teoria tossinica, avvalorando la loro tesi di questi fatti: i risultati emocolturali negativi che si hanno nei pazienti con eruzioni generalizzate di levuridi; la possibilità di riprodurre queste lesioni con l'uso della sola tossina

del fungo; e sopratutto l'aver notato in alcuni casi il risveglio di antiche intradermoreazioni fatte con la sola tossina in forma di placche paracheratosiche, risveglio che seguiva alla iniezione sottocutanea od endovenosa della tossina medesima. Ma in seguito gli autori hanno modificato questa loro prima concezione prospettando l'ipotesi che le levuridi abbiano un'origine parassitaria anzichè tossinica e pensando che, analogamente a quello che alcuni ammettono per le tuberculidi, il reperto negativo nella sede della lesione seconda sia da mettere, non in conto di una loro reale sterilità, ma della presenza in essa d'una forma invisibile e non coltivabile del parassita (ultravirus).

A convalidare la natura allergica delle levuridi Ravaut ed i suoi collaboratori hanno portato molte altre prove, oltre a quelle che già abbiamo citato nella descrizione delle singole osservazioni: ricordiamo, tra le più importanti, le riprove terapeutiche le quali dimostrano come la guarigione della lesione focale a mezzo di una terapia esclusivamente locale porti con sè la rapida regressione delle lesioni seconde. I risultati negativi ed incostanti che gli autori hanno avuto dalle ricerche sierologiche fatte sui pazienti con „levuridi" fanno pensare che una componente umorale non entri per nulla in questo fenomeno.

Per la Scuola di Ravaut gli ammalati di una forma di „levuride" reagiscono alle iniezioni dell'allergene specifico con una reazione locale che compare tardivamente (dopo 4—5 giorni) e che persiste a lungo (12—30 giorni); alla reazione locale si associa spesso una reazione di focolaio ed una generale; in un ammalato di intertrigine da lieviti, osservato dagli autori, la iniezione endovenosa di levurina ha determinato uno „choc" violento.

Queste prime ricerche, che facevano prevedere cosí ampi sviluppi nel campo delle dottrine allergiche nelle affezioni da lieviti, non sono state tenute presenti da quegli autori, specie americani, che successivamente descrissero casi del genere.

Nel 1929 Frost, Sutherland-Campbell e Plumkett hanno descritto, in un paziente sofferente da più di 7 anni di glossite atrofica e diarrea alba sostenute dalla *Monilia pinoyi* o da altri miceti affini, la comparsa contemporanea al viso, alla ascella ed alle pieghe inguino-scrotali di lesioni croniche eritemato-papulose e desquamative, dimostratesi sterili anche in ripetuti esami. Gli autori hanno interpretato queste lesioni, alla stregua delle epidermofitidi e delle tricofitidi, come lesioni seconde allergiche conseguenti ad un apporto sulla cute sensibilizzata di sostanze specifiche fungine provenienti dalle lesioni primarie intestinali.

Le conclusioni di questi autori non vanno esenti da critiche, sia perchè il caso manca di una sufficiente documentazione, sia anche, e sopratutto, perchè i caratteri clinici dell'eruzione seconda descritta e la distribuzione degli elementi, criticamente vagliati, fanno pensare piuttosto ad un'infezione parassitaria, o della stessa natura di quella primaria od anche sovrapposta e di altra natura, che non ad una vera eruzione allergica a distanza.

Questo caso ha costituito l'oggetto di una relazione fatta in una seduta di una società dermatologica americana; nella discussione che le è seguita Stillians di Chicago ha reso noto un caso analogo osservato da White Cléveland: si trattava di un bambino affetto da un'eruzione retroauricolare da *Monilia* il quale in seguito ad un' applicazione di raggi X presentò a distanza di alcuni giorni uno spiccato „rash" scarlattiniforme diffuso su tutto il corpo; dopo 12 ore l'eruzione era completamente risolta e dopo meno di una settimana anche la lesione primaria guariva.

Hopkins (1930) ha descritto un caso molto complesso. Si trattava di un individuo affetto da lesioni multiple, mucose e cutanee, a distribuzione varia, buccale, intestinale, gluteale, scrotale, poplitea ed interdigitale; l'autore ha isolato un lievito classificato come *Monilia albicans* dalle lesioni buccali e circumorali e dalle feci, un secondo lievito del tipo *Monilia candida* dalle dita dei piedi, una muffa dalla piega del gomito ed un criptococco rosso dal pollice. Ripetuti tentativi di isolamento dalle lesioni delle mani, dal cavo popliteo, dall'unghia del pollice che era sede di una paronichia acuta e dal sangue hanno avuto invece costantemente esito negativo. La prova agglutinante col siero del

malato è risultata positiva ad un tasso di 1/160 di fronte ad un antigene *Monilia*; negativa o positiva a non più di 1/10 è stata invece la prova con dei sieri di controllo normali di fronte allo stesso antigene. La iniezione intradermica di un estratto proteico di un ceppo di *Monilia albicans* isolato da un caso di sprue e di *erosio interdigitalis* ha determinato nel paziente una reazione eritematosa di 3—4 cm. di diametro; la stessa prova col polisaccaride del fungo è fallita; con un filtrato del ceppo omologo di *M. albicans* è stata seguita dopo 24 ore da un eritema di 5 cm. di diametro, e successivamente da una lesione eczematosa e serpiginosa che è persistita per 2 settimane; con un filtrato del ceppo omologo di *M. candida* l'eritema precoce è stato ancor più esteso e la lesione eczematosa secondaria ha rivestito caratteri identici. La prova intracutanea con estratti di *M. parapsilosis*, *M. sithophyla*, *Alternaria*, *Trichothecium*, etc., così come con tricofitina e stafilococco aureo, ha avuto esito negativo. Inoculazioni di sospensioni uccise di *Monilia* omologa a scopo vaccinante erano seguite da reazioni di focolaio così intense da consigliare una pronta sospensione del trattamento. Una dieta opportuna ha invece determinato un netto miglioramento di tutta la sindrome.

La interpretazione che Hopkins dà di questo caso molto complesso è la seguente: le lesioni buccali e gastro-intestinali primitive hanno costituito nel tempo un „focus" di tossici che, riassorbiti, hanno sensibilizzato l'organismo e la cute in modo particolare verso gli allergeni fungini; le lesioni seconde riscontrate sulla cute vanno interpretate come lesioni secondarie di natura allergica e quindi come „monilidi". A convalidare la sua asserzione, Hopkins avanza diversi elementi: la possibilità di riprodurre le lesioni cutanee con l'iniezione intradermica dei filtrati colturali del fungo in causa, la reazione di focolaio che segue l'introduzione del vaccino specifico e lo spiccato stato allergico cutaneo dimostrabile nelle prove intradermiche, le modificazioni umorali dimostrabili nelle prove di agglutinazione, il miglioramento della sindrome quando con dieta opportuna si inibisca lo sviluppo del fungo nel „focus" primario intestinale e si migliorino le condizioni dell'apparato gastrointestinale medesimo. Per altre ragioni che ci esimiamo dall'esporre, l'autore è inoltre di opinione che dei due funghi isolati, vale a dire la *M. albicans* e la *M. candida*, sia sopratutto il primo il vero responsabile della sindrome „in toto".

Nel 1932 Robinson e Compton-Moss hanno studiato l'eziologia e la sierologia di 22 casi di „perlèche" in adulti, in 6 dei quali si aveva complicazione di glossite superficiale, in 8 di *erosio interdigitalis* ed in 4 di forme dermatitiche delle estremità inferiori. In 13 casi gli autori hanno isolato la *M. albicans*; è stato possibile anche isolare, ma molto più di radio, la *M. candida* e la *M. krusei*. Nei casi complicati non è stato infrequente il fatto di trovare delle lesioni che erano completamente sterili accanto ad altre che erano invece abitate da questi funghi. Data questa osservazione è lecito pensare che verosimilmente, sebbene nel lavoro non si faccia mai parola di „levuridi" o „monilidi", in alcuni casi gli autori si siano trovati di fronte ad alcune di queste forme cliniche.

Pierini e Negroni (1934) hanno riferito il caso di una bambina di 7 anni che già da 4 anni era sofferente d'una forma morbosa diffusa a tutte le mucose accessibili, buccale rinofaringea anovulvare congiuntivale, e associata a lesioni cutanee di tipo paracheratosico psoriasiforme e da disturbi cronici ed intensi dell'apparato digerente; esisteva anche *erosio interdigitalis* ad una mano. Dalla mucosa buccale e dalle feci gli autori hanno isolato un ceppo di *M. albicans*. Le lesioni mucose sono interpretate come lesioni primitive di natura micosica alle quali si sono venute aggiungendo per innesto dall'esterno le localizzazioni intertriginose delle pieghe cutanee e per impianto sulla mucosa gastroenterica del fungo deglutito la localizzazione intestinale. Le lesioni cutanee secche e diffuse, soggette a periodiche riacutizzazioni con esito in placche discrete di paracheratosi psoriasiforme, vengono invece interpretate come „monilidi", reazioni seconde allergiche a distanza da riassorbimento di prodotti fungini specifici provenienti dal focus mucoso primario.

Schlutz nel 1935 riportava una serie di 4 casi, 3 dei quali ad esito mortale, di mughetto sistemico da *Oidium albicans* (= *Mycotorula albicans*) in bambine di età tra 4 mesi ed 8 anni. Henrici che ha studiato i casi dal punto di vista micologico dice di aver isolato in abbondanza questo fungo dalla gola e dalle feci, ma non dalle lesioni della cute e del cuoio capelluto che erano secondariamente comparse nelle piccole pazienti.

Anche Muende (1931), in un accurato studio di revisione sull'argomento del potere patogeno dei lieviti, ricorda come nel corso di affezioni da lieviti si possano verificare dei fenomeni allergici in dipendenza di una sensibilizzazione della cute da parte del fungo o delle sue tossine („levuridi"). Egli non riporta però osservazioni proprie.

B. Bloch nel 1930 ha fatto considerazioni analoghe, e nel suo tentavivo di classificazione delle malattie cutanee da lieviti ha riservato un posto alle „levuridi" od „oidiomicidi".

A Staehelin, Jui Wu Mu e van Schouwen (1932) dobbiamo poi la descrizione in una diabetica di una forma di oidiomicosi con „oidiomicide" generalizzata eczematiforme e lichenoide diffusa al tronco ed alle estremità; le prove allergiche praticate sulla paziente diedero risposte molto vicine a quelle che Ravaut considera come caratteristiche delle sue „levuridi".

A Chiale (1937) dobbiamo un altro caso riguardante una donna di 54 anni portatrice di lesioni eritemato-vescico-squamose dei piedi e dei malleoli in cui si ebbe secondariamente una subitanea eruzione di chiazze arrossate agli avambracci ed agli arti inferiori; dalle lesioni primarie si è isolato un ceppo di *Geotrichum candidum*; così anche, ma ben più difficilmente, dalle lesioni seconde; le emocolture sono risultate sempre negative; la prova di fissazione del complemento e le prove allergiche cutanee hanno dato risultati nettamente positivi ed anche con caratteri di sufficiente specificità. Le modificazioni umorali ed istogene, i caratteri delle lesioni seconde ben diversi da quelli della dermatosi primitiva, la loro ampia distribuzione e la loro insorgenza subitanea e contemporanea fanno pensare a Chiale, non ostante i reperti emocolturali negativi, ad una diffusione del fungo per via ematica od a un suo impianto secondario su cute allergica.

Kerr, Pascher e Sulzberger (1934) hanno descritto diversi casi che riproducevano clinicamente il quadro classico della epidermofitosi dei piedi con epidermofitidi delle mani in cui, mentre la prova intradermica con tricofitina era negativa, quella con oidiomicina dava, anche a debole concentrazione, nette ed intense reazioni positive. Questi autori pensano che molti casi di cosidetta sindrome epidermofitica, e in modo particolare quelli che rispondono negativamente alle prove intracutanee con tricofitina, siano in realtà delle vere moniliasi cutanee superficiali circoscritte con eruzioni allergiche a distanza di monilidi („oidiomicosi con oidiomicidi" secondo gli autori, „blastomicosi con blastomicidi" potremmo dire noi). A riprova della loro opinione essi adducono il fatto osservato nei pazienti di loro osservazione nei quali, mentre un trattamento desensibilizzante con tricofitina per nulla influenzava il decorso della malattia, lo stesso trattamento attuato con un estratto di lievito asporigeno patogeno, la *Mycotorula albicans*, determinava invece un netto miglioramento della sindrome fino alla sua completa guarigione. In uno dei casi descritti da Kerr, Pascher e Sulzberger la probabile „monilide" aveva assunto i caratteri di una eruzione simile ad un eritema polimorfo.

E' chiaro che in questi casi l'organismo ha risposto all'infezione con uno stato di *iperergia*, limitante e demarcante; in una delle osservazioni di Ravaut e Rabeau si dovrebbe ammettere la possibilità di giungere da uno stato di iperergia fino alla completa areattività, alla vera anergia positiva od immunità. Questi casi stanno al polo opposto di quelli già descritti in precedenza in cui l'infezione gradualmente guadagna terreno su di un organismo parzialmente o completamente anergico negativo.

Sul perchè poi un organismo risponda all'infezione in un modo ed un altro in modo diametralmente opposto, noi non abbiamo che ben poche nozioni; un fatto è però certo: che il fungo nell'episodio secondario di natura allergica non gioca altro che una parte di secondaria importanza, in quanto che stati opposti di iperergia e di ipoergia sino all'anergia negativa si possono manifestare di fronte alla stessa specie fungina; la sua importanza è capitale quando, agendo nella sede primaria, induce gli stati allergici.

La dottrina delle „levuridi" e gli ampi sviluppi che essa ha dato alla questione dell'allergia da lieviti ci hanno permesso di allargare non poco le conoscenze su questo argomento. Nelle conclusioni che riporteremo alla fine del capitolo noi vedremo che gran parte di esse hanno i loro presupposti nei fatti clinici acquisiti nello studio di queste forme morbose.

Micosi polmonari da lieviti

I casi di broncomicosi e di micosi polmonari da lieviti sono ormai cosí numerosi nella letteratura che una completa ed esauriente disamina di tutti i casi è pressochè impossibile. Noi ci limiteremo ad elencare solo alcuni di questi, scegliendo quelli in cui sono state fatte ricerche sierologiche ed allergiche e attingendo principalmente a quello che ci offre la letteratura italiana in proposito. Bisogna convenire che nel caso delle broncomicosi, cosí come anche per altre affezioni micosiche da lieviti, noi spesso urtiamo contro la insufficienza e la inesattezza delle documentazioni cliniche e di laboratorio, di modo che frequentemente non ci è permesso di affermare con sicurezza se si tratti in quel determinato caso di una vera malattia da lieviti o non piuttosto di un semplice saprofitismo fungino o ancora di una associazione morbosa; la considerevole diffusione di questi funghi nell'ambiente, e sopratutto la frequenza con cui essi albergano come semplici saprofiti innocui le vie aeree dell'uomo (commensalismo) rende spesso difficile il giudizio in riguardo di una diagnosi di micosi polmonare da lieviti ed espone il clinico a gravi errori di interpretazione. A questo proposito vedasi la nota di Redaelli e Perin (1930).

Sartory e Lasseur (1915) isolano dagli sputi di un soldato affetto da bronchite e congestione polmonare il *Saccharomyces lemonnieri*; agglutinazione positiva col siero del malato fino a diluizione di 1/100, negli animali inoculati per esperimento fino a 1/500; positiva anche la prova di fissazione del complemento.

Joeckes e Simpson (1923) in una broncomoniliasi da *Monilia pinoyi* (= *Mycotorula albicans*) hanno risultato completamente negativo nelle prove agglutinanti; anche la prova intradermica fatta con una proteina estratta dai corpi fungini non ha dato alcun risultato apprezzabile.

Parise (1923) in un caso di di bronchite micosica da *Monilia balcanica* ottiene agglutinazione negativa e parziale fissazione del complemento.

Farah (1923) in un paziente affetto da broncomicosi da *Monilia pinoyi* ha agglutinazione nettamente positiva e netta deviazione del complemento.

Sanfilippo (1924) ha, nel suo caso di moniliasi broncopolmonare, agglutinazione positiva a diluizioni deboli di siero; nettamente positiva la deviazione; con un antigene metilico del fungo la reazione intradermica è pure nettamente positiva.

Jacono (1926) in un caso di broncomicosi da *Monilia krusei* ottiene agglutinazione positiva e deviazione pure nettamente positiva.

Brocq-Rousseu, Guillermond e Les Cilleuls (1927) studiano dal punto di vista sierologico un caso di pseudotubercolosi polmonare cavitaria da *Mycotoruloides triadis* sensibile al trattamento iodico; la prova di fissazione di fronte all' antigene specifico non ha però corrisposto all'attesa.

De Magalhães (1927) in un'affezione pseudotubercolare da *Oidium brasiliense* (*Geotrichum brasiliense*, sec. Brumpt) ha risultati costantemente positivi nelle prove intradermiche con gli estratti colturali del fungo; Duarte (1927) servendosi dello stesso fungo come antigene ha fissazione del complemento positiva sul siero del malato.

Gomes e Correa (1928) in micosi polmonari pure o associate a tubercolosi, sostenute da funghi appartenenti al genere *Mycotorula*, ottengono spesso prove di daviazione positive, ma senza caratteri di specificità; d'altro canto nelle prove intradermiche con una endotossina micosica ricavata dall'autolisi del fungo, osservano reazioni nettamente positive, negative invece coi semplici filtrati colturali esotossici.

Hoffstadt e Lingenfelter (1929) trovano positiva la fissazione del complemento col siero di un ammalato di pseudotubercolosi da *Monilia balcanica*, così come col siero di un coniglio sperimentalmente inoculato.

Fittipaldi e Scala (1929) in una micosi polmonare da *Candida pinoyi* con interessamento del faringe e del tegumento ha positiva la ricerca di agglutinine nel siero e positiva anche la deviazione del complemento sia sul siero del malato che di conigli sperimentalmente infettati.

Balestrieri (1936) in un giovane di 25 anni affetto di una micosi pura da *Monilia mannitofermentans* osserva una notevole reazione locale di aspetto pomfoide all'introduzione intracutanea dei filtrati colturali del fungo; in 3 malati di tubercolosi polmonare invece non ottiene reazione.

Sui fenomeni allergici nelle micosi polmonari da lieviti hanno fatto uno studio completo Grossi e Balog (1928—'29). Questi autori hanno fatto le loro osservazioni su 11 casi di broncomicosi da *Monilia pinoyi* . Come rivelatori dello stato allergico hanno usato sospensioni del fungo specifico vivo ed uccise al calore; solo con le prime essi hanno potuto ottenere buoni risultati. Questo allergene, impiegato per via percutanea, non ha dato negli ammalati alcuna reazione; usato per via intradermica, ha determinato invece una netta reazione primaria la quale compariva già dopo 5 minuti e si presentava con caratteri edematoso-iperemici, seguita quindi dopo 24 ore da una reazione tardiva nettamente papulosa. Solo a quest'ultima reazione, secondo Grossi e Balog, si deve attribuire valore nella diagnosi della malattia. L'iniezione intradermica dell'allergene non si accompagnava a fenomeni di focolaio o generali. L'allergia persisteva molto a lungo: era ancora presente nella convalescenza quando l'espettorato non conteneva più miceti ed anche per alcuni mesi dopo la completa guarigione. Essa si è dimostrata specifica, dato che le persone sane e i tubercolotici non hanno presentato reazioni al contatto degli allergeni fungini specifici. L'inoculazione sottocutanea del fungo vivo od attenuato al calore produceva localmente una infiltrazione più o meno estesa e determinava sintomi generali consistenti in febbre, cefalea, etc.; con iniezioni sottocutanee ripetute dell'allergene specifico si son potuti ottenere in questi ammalati degli eccellenti effetti curativi; la terapia col vaccino ha, secondo questi autori, il significato di un trattamento desensibilizzante specifico.

In contrasto con i buoni risultati ottenuti nelle prove allergiche, le prove sierologiche sui sieri dei pazienti non hanno dato a Grossi e Balog risultati molto soddisfacenti: le ricerche sierologiche di agglutinazione non ebbero infatti risultati attendibili perchè positive anche nelle provette di controllo non addizionate di siero e la prova di deviazione del complemento di fronte ad una emulsione del fungo in causa non ha dato un solo risultato positivo.

Sprue

Misconosciuta da Kohlbrugge che già dal 1901 aveva descritto in casi di sprue tropicale l'esistenza nelle feci dei pazienti di una monilia e da Castellani e Low (1913) che ai miceti di tipo lievito riscontrabili nelle feci di ammalati di „sprue" non avevano attribuito altro valore di quello di secondari invasori, l'eziologia micosica della sprue ha avuto in Ashford uno strenuo sostenitore: lungi dall'essere ormai da tutti accettata, la natura micosica di questa malattia ha ricevuto da questo e da altri ricercatori dei contributi abbastanza favorevoli, ma certo non ancora sufficienti per essere integralmente ammessa. Lo stesso Ashford ha ammesso nei suoi ultimi lavori sull'argomento che il vero elemento causale della sprue sia una forma di carenza alimentare e che l'infezione fungina, stabilitasi in seguito alle favorevoli condizioni che si vengono a produrre nel tratto intestinale in seguito a questa carenza, non abbia altra azione che quella di cronicizzare il processo morboso.

Secondo Ashford il fungo in causa in questi casi sarebbe la *Monilia psilosis* (= *Mycotorula albicans*). La teoria dell'eziologia micosica della sprue trova appoggio nei reperti positivi di isolamento del fungo dalle feci dei pazienti.

Ashford dalle feci di 225 pazienti con diagnosi clinica di sprue ha avuto il 75 % di risultati colturali positivi per la *Monilia psilosis* (serie 1914–1917); successivamente su 280 casi (di cui 193 molto gravi o in stato di cachessia) 55,3 % di risultati positivi, in contrasto con le percentuali del 6,6 % ottenuti su 288 casi di disturbi vari della nutrizione, del 4,7 % su 126 casi di altre malattie e del 5,6 % di risultati positivi avuti dall'esame di 178 individui sani.

Lo stesso autore nel 1920, a convalida della sua ipotesi, ha praticato la prova di deviazione del complemento di fronte ad un antigene totale di *M. psilosis* coi sieri di 601 ammalati di diverse forme morbose ed ha avuto i risultati seguenti: su 348 casi di sprue la prova di deviazione è stata positiva nel 90 % dei soggetti esaminati, su 102 casi clinicamente sospetti per sprue si sono avuti risultati positivi in una percentuale del 61,7 %; di 151 casi sicuramente affetti da altre malattie, solo 6 volte la reazione è risultata positiva, in percentuale quindi del 4 % circa. La prova di fissazione non si è dimostrata specifica, ma ha presentato caratteri di gruppo; questa reazione infatti, per quanto in grado minore, è risultata positiva anche di fronte ad antigeni preparati da altre specie di *Monilia* e di specie appartenenti al genere *Torulopsis*.

In casi isolati i reperti colturali positivi dalle feci dei pazienti sono stati confermati da Rogers (1922) (1 caso positivo), Hewitt e Famulener (1923) (1 caso positivo), Smith (1924) (8 casi di cui 7 positivi), Wood (1925), Baumgartner e Smith (1926) (su 11 casi in studio, 10 positivi). Risultati opposti ha invece ottenuto Bovaird (1921) che in 13 casi clinici di sprue ha avuto solo un risultato colturale positivo. Baumgartner e Smith (1962) hanno avuto poi su 17 casi di anemia perniciosa ben 4 risultati positivi (23 %). Vanno anche tenuti presenti a tal riguardo le alte percentuali di positività per la *M. psilosis* avuti da Anderson (1917) ed Hannibal e Boyd (1921) dall'esame di feci di individui normali.

Oltre che dalle feci dei pazienti la *M. psilosis* è stata, ma più raramente, isolata dalle ulceri buccali (Ashford, Baumgartner e Smith), dalla lingua (Smith) degli ammalati di sprue, e, reperto oltremodo interessante per il nostro studio, anche dal sangue e dalla bile. Fleischer e Wachowiak (1923) in 3 casi di diarrea cronica, di cui 1 di sicura diagnosi clinica di sprue e gli altri 2 dubbi perchè di natura probabilmente tubercolare, sono riusciti infatti ad isolare, contemporaneamente dalle feci e dal sangue (in un caso per tre volte consecutive), dei miceti lievitiformi provvisti di micelio; sulla identità di questi funghi col *Parasaccharomyces ashfordi* (= *M. psilosis*) gli autori pongono però delle riserve. Questi stessi autori poi inoculando il micete per via gastrica nei conigli hanno riprodotto una forma morbosa molto vicina alla sprue spontanea dell'uomo e sono riusciti a reisolare il fungo sia dalle feci che dal sangue circolante degli animali così infettati. Anche Baumgartner e Smith (1926) hanno isolato dal sangue di due pazienti affetti da sprue la *M. psilosis* ed in un caso l'hanno isolata anche dalla bile.

Weiss e Landron hanno studiato la sensibilità cutanea degli ammalati di sprue di fronte agli estratti della *M. psilosis* ed hanno trovato che un'alta percentuale di questi ammalati reagisce tanto ai filtrati colturali del fungo specifico che a quelli della *M. albicans* [1]); ma anche individui normali in percentuale del 25 % reagiscono nello stesso modo ad entrambi questi allergeni. Sperimentalmente questi autori hanno trovato che l'inoculazione negli animali da esperimento di colture uccise, sia della *M. albicans* e della *M. psilosis* che di un *Cryptococcus* patogeno, non conferiscono all'animale alcun stato di ipersensibilità. Si dovrebbe da questo dedurre quindi che il fungo eserciti la sua funzione allergizzante solo quando ha completi i suoi attributi di vitalità e virulenza, e solo quando esplichi in qualche modo le sue azioni patogene sull'organismo parassitato; i soli costituenti inerti del fungo invece non possederebbero una tale azione.

D'altro canto queste osservazioni sugli stati allergici nella sprue, pur dimostrando in linea generica che nell'organismo in preda a questa malattia si possono avere degli stati di ipersensibilità verso degli allergeni fungini, non sono certo tali da convalidare la natura micosica della malattia e rimangono a questo riguardo d'importanza molto inferiore alle ricerche precedentemente accennate.

La presenza di lieviti (riportabili generalmente alla *Mycotorula albicans*) nella sprue integra un fenomeno che si riallaccia da una parte al commensalismo ordinario di questi miceti nell'organismo umano, e dall'altra a forme speciali di commensalismo che rasentano il parassitismo vero e proprio. Il reperto di lieviti nelle feci umane è frequentis-

[1]) Oggi è noto che non si possono differenziare botanicamente queste due specie; entrambe vanno sotto il nome di *Mycotorula albicans* (Robin) Lang. et Tal. (vedi Ciferri, Redaelli e Cavallero, 1938).

simo; una comunicazione verbale avuta da Redaelli mi assicura che, in base ad osservazioni inedite, è risultato che nelle feci dell'ampolla cecale il ritrovamento di lieviti è quasi costante nel cadavere umano. Questa forma di commensalismo occasionale (se pure costante) si trasforma in uno speciale aspetto di parassitismo quando le condizioni dell'ambiente intestinale non sono fisiologiche; si creano così situazioni favorevoli alla moltiplicazione abnorme del fungo commensale, in quantità tale da influenzare le stesse condizioni intestinali e da indurre sensibilizzazioni e reazioni specifiche organiche generali al fungo commensale-parassita, anche se questo non è la causa della malattia ed anche se questo non ha assunto nel quadro morboso una azione preminente come può avvenire talora in forma di associazioni microbiche.

Nei riguardi della possibilità di azioni sensibilizzanti da parte dei commensali occasionali, le manifestazioni allergiche micosiche che si ossservano nelle perturbazioni intestinali che integrano la sprue ci potrebbero significare che tale possibilità di azioni sensibilizzanti si ha solo quando condizioni abnormi dell'organismo e dell'organo in cui vivono i commensali facilitano l'azione di questi aprendo vie o creando situazioni che ne permettono l'azione come allergeni.

Malattie dell'apparato urogenitale

I lieviti asporigeni albergano frequentemente le vie urogenitali dell'uomo e della donna, a guisa di commensali innocui. Non è stato ancora studiato se come tali essi abbiano una qualche azione sensibilizzante sull'organismo ospite; giudicando per analogia con quello che si osserva per altri funghi in simili condizioni, noi dovremmo però escludere che una tale azione si verifichi.

D'altra parte sembra dimostrato che questi funghi, viventi in vita quasi saprofitaria nelle vie urogenitali, possano in determinate condizioni favorevoli acquistare ed esplicare azioni patogene; sono ormai a tutti note le molteplici osservazioni che il Castellani ed altri hanno fatto al riguardo.

Ota e Masuda (1930) hanno descritto in un soggetto di 19 anni una forma di *cistite acuta* primitiva, non associata a diabete, determinata da una *Mycotorula* sp. e decorrente con pollachiuria, ematuria, sintomi vescicali funzionali e con un quadro cistoscopico di forma acuta grave. Dalle lesioni vescicali è stato possibile isolare due lieviti: uno grigiastro, anascosporeo, patogeno per il ratto, ed uno rosa non patogeno per l'animale. La ricerca nel siero del paziente di eventuali agglutinine per il lievito grigio anascosporeo è stata negativa; l'iniezione intradermica invece di un vaccino preparato con questo ceppo ha dato una reazione che era già ben evidente dopo sole 24 ore; una reazione intradermica positiva, ma molto meno evidente, si è avuta anche col lievito rosa non patogeno; 5 persone sane di controllo non hanno invece reagito positivamente a contatto di questi due allergeni.

Diversi sono i casi di *nefrite* da lieviti asporigeni che la letteratura ci riporta; spesso riesce difficile decidere sulla vera natura botanica dell'agente fungino incriminato come sostenitore della forma morbosa, sia perchè ne è stato trascurato lo studio botanico, sia perchè, anche quando questo è stato fatto, esso è troppo incompleto ed insufficiente per un nostro sicuro giudizio.

Stralciamo la osservazione di Darget-Damade e Boileau (1931) riferentesi a un caso di *cistopielite con nefrite* sostenuta, a detta degli autori, da un fungo tipo *Mycoderma* sp.; un tentativo di vaccinazione fatto sul paziente istillandogli in vescica dei brodovaccini preparati con un fungo isolato da mughetto determinava reazioni locali e generali notevoli, tali da sconsigliare subito l'applicazione di questo procedimento terapeutico.

Le micosi renali insorgono per lo più, come nei casi di Schmorl, di Ernst, Heubner, in conseguenza di una diffusione e generalizzazione per via ematica di una forma micosica primitivamente localizzata alle fauci, o, come nel caso di Redi (1920), in seguito ad una disseminazione da un primitivo focolaio micosico broncopneumonico. Redi

nel caso di sua osservazione ha saggiato la reattività del paziente verso una tossina isolata dalla *Monilla parabalcanica* che era il fungo sostenitore della forma morbosa ed ha ottenuto nelle prove di cutireazione soltanto una debole reazione; la reazione di fronte alla tubercolina è d'altro canto risultata completamente negativa.

Sindrome della dermatite verrucosa micosica

La sindrome della „dermatite verrucosa micosica" non rappresenta un'entità eziologica ben definita.

Anche i quadri clinici assunti dalla malattia sono estremamente vari. Il polimorfismo dell'affezione risulta chiaramente da questi pochi accenni clinici che riportiamo: nei casi tipici si tratta di una malattia infiammatoria cronica e proliferante della cute che ha tutti i caratteri riportati nella classica descrizione di Gilchrist del 1894, ma in altri casi si tratta invece di altre forme: forme mucose, formc metastatiche o generalizzate etc.

Nei numerosi casi riportati dalla letteratura lo studio botanico dell'agente eziologico spesso è stato trascurato e, anche quando è stato fatto, esso appare frequentemente incompleto per un'esatta determinazione della specie in causa. Richiamiamo all'attenzione del lettore che Benham ritiene siano almeno 10 le specie fungine capaci di causare infezioni granulomatose in forma di dermatite verrucosa; e che anche Mackinnon, riconoscendo la molteplicità eziologica di questa sindrome, ritiene opportuno ascriverla al gruppo delle malattie a poligenesi microbiologica.

Questa è la ragione per cui l'agente causale della sindrome della dermatite verrucosa micosica che Gilchrist e Stokes nella descrizione del loro primo caso avevano posto nel genere *Blastomyces*, è stato dai sistematici successivi riferito ora a questo, ora a quel gruppo di miceti e trasferito nel tempo da un posto all'altro della scala classificatoriale. Noi crediamo che solo con una revisione critica dei casi descritti e con uno studio botanico dei funghi isolati dai singoli casi si potrà giungere a risolvere definitivamente la questione ed a permettere molta maggior chiarezza negli altri problemi che si riconnettono a questa malattia.

Redaelli (1935) ritiene opportuno considerare la malattia di Gilchrist, il cui agente eziologico specifico è la *Gilchristia dermatitidis* Cif. et Red., insieme ad altre forme morbose analoghe che in passato sono andate confuse con essa, nel grande gruppo della „sindrome della dermatite verrucosa micosica". Questa comprenderebbe la *malattia di Gilchrist*, la *dermatite verrucosa cromomicosica* o malattia di Pedroso e Gomes ed altre *forme più rare di dermatite verrucosa* sostenute da diversi funghi lieviti sporigeni ed asporigeni, come da altri ifomiceti.

Sulla questione della terminologia si è occupato tra gli altri anche il Mazzanti (1936) il quale ritiene opportuno di riserbare il termine „malattia di Gilchrist" soltanto a quelle forme che hanno i caratteri clinici descritti nella memoria originale di questo autore e che hanno il loro agente eziologico in quel fungo che Gilchrist ha identificato, in collaborazione con Stokes, come *Blastomyces dermatitidis* e che è stato in seguito reidentificato da Ciferri e Redaelli come *Gilchristia dermatitidis* [1]); ai rimanenti casi, e tra questi sarebbero compresi anche tutti i casi descritti come autoctoni in Italia, meglio si adatterebbe, secondo il Mazzanti, il termine generico di „sindrome di Gilchrist" o meglio ancora, per non equivocare, di „sindromi della dermatite verrucosa micosica", essendo ormai comune il concetto che forme morbose, sicuramente avvicinabili a quella già descritta da Gilchrist, rimangono per ora patrimonio esclusivo del Nord-America e più preci-

[1]) Dodge (1935) ha creato il binomio *Zymonema dermatitidis*.

samente delle zone dell'Illinois. Mazzanti in tal modo non ha fatto che ribadire i concetti già espressi da Redaelli.

Noi nella trattazione di questo capitolo prenderemo in considerazione:

1) le *forme vere di malattia di Gilchrist* (dermatite verrucosa nordamericana di Gilchrist);

2) le *forme dubbie di malattia di Gilchrist* (dermatite verrucosa micosica da agenti fungini diversi) e quelle forme di dermatite verrucosa micosica che, pur avvicinandosi clinicamente a questa, pure se ne distaccano nettamente per il diverso agente eziologico in causa;

3) la *dermatite verrucosa cromomicosica* che viene trattata in altro capitolo perchè gli agenti fungini non sono lieviti.

Malattia di Gilchrist — Non esiste certo nella letteratura sulla malattia di Gilchrist quella imponenza di ricerche cliniche e sperimentali che noi abbiamo sui meccanismi allergici ed immunitari di altre affezioni da miceti: pure, dall' insieme dei dati a disposizione, conformando il nostro giudizio non sulle singole osservazioni ma su una veduta comprensiva particolarmente imperniata sulle modalità di decorso, sugli esiti, sulle caratteristiche morfologiche delle lesioni indotte dal parassita specifico e sui quadri allergici ed immunitari dimostrabili nel loro complesso negli ammalati, noi possiamo farci chiara l'idea che i meccanismi allergici e, sia pure in modo meno netto ed evidente, anche quelli immunitari giocano un ruolo non trascurabile nella malattia ed indubbiamente concorrono a caratterizzarne gli aspetti e le manifestazioni cliniche ed istopatologiche.

Riporteremo alcuni dei casi descritti, limitandoci a quelli dai quali si sono potute ricavare notizie riguardo ai punti che ci interessano e deriveremo dal loro studio comparativo alcune conclusioni d'indole generale.

Neuber (1925) ha trovato in collaborazione con Rölich che l'iniezione sottocutanea di un autovaccino ed anche di un estratto alcoolico del fungo nell'ammalato di m. di Gilchrist determina una infiltrazione di lunga durata, mentre negli individui sani o affetti da altre malattie non produce che un lieve eritema. La prova di fissazione del complemento col siero dell'ammalato non dà che un risultato parziale.

Nel caso di vero m. di Gilchrist descritto da Maschkilleison (1926) non era dimostrabile l'esistenza di un'allergia cutanea; l'esame istologico delle lesioni dimostrò formazioni microascessuali e struttura tubercoloide del derma con presenza di parassiti in abbondanza.

Martin (1935) ha studiato in una statistica abbastanza estesa la prova di deviazione del complemento sul siero di 5 individui con forme localizzate o multiple di malattia di Gilchrist di fronte ad un antigene costituito da una sospensione salina di blastomiceti. Solo in un caso non è riuscito a dimostrare anticorpi, negli altri 4 invece la prova è risultata positiva. Le sospensioni di *Sporotrichum*, *Geotrichum*, *Monilia albicans* e *candida*, *Coccidioides immitis*, *Mycoderma cutaneum* ed *Histoplasma capsulatum*, usati come controlli dell'antigene, non hanno fissato il complemento di fronte a due sieri dei pazienti con micosi di Gilchrist; i sieri poi di 78 casi di controllo (tubercolosi, cancro, affezioni polmonari ed un caso di actinomicosi mascellare) non contenevano anticorpi di fronte agli antigeni in studio.

In un secondo lavoro comparso nel 1936 lo stesso autore in collaborazione con Smith e Durham ha preso in considerazione i procedimenti di laboratorio utilizzabili per la diagnosi di micosi di Gilchrist. Tralasciando le questioni inerenti alla osservazione microscopica diretta dei prodotti patologici e gli esami colturali per l'isolamento e l'identificazione del fungo in causa che a noi direttamente non interessano, ci limitiamo a prendere in considerazione le prove cutanee dell'allergia e le prove di fissazione del complemento. Su 6 casi di Gilchrist considerati, la prova intradermica con una sospensione di agarcoltura del fungo in soluzione fisiologica, uccisa a 60°C per un'ora e controllata nella sua

sterilità, ha dato in 2 una reazione nettamente positiva con esito in formazione di un ascesso sterile, in 2 altri casi la reazione è stata semplicemente positiva, in 1 dubbia ed infine in 1 completamente negativa. La prova di fissazione coi sieri di questi 6 ammalati è stata positiva in 4, sia di fronte all'antigene specifico che di fronte ad altri antigeni fungini isolati da ammalati della stessa forma morbosa, e negativa nei rimanenti 2. Non è risultato che vi fosse un parallelismo tra la positività delle reazioni sierologiche e quella del test allergico cutaneo.

Mazzanti (1936) nel suo caso di m. di Gilchrist in senso stretto specificamente determinato dalla *Gilchristia dermatitidis* in un emigrato italiano rimpatriato che aveva contratto la malattia a Chicago, con lesioni scrotali squisitamente verrucose ed a decorso cronico, ha ottenuto nella prova di fissazione con un antigene fungino totale un parziale arresto dell'emolisi nei tubi contenenti il siero dell'ammalato; emolisi completa invece nei tubi contenenti i sieri di controllo appartenenti ad un individuo sano, ad un luetico con Wassermann positiva e ad un secondo luetico con Wassermann negativa. Lo stesso antigene per via intradermica ha dato reazione solo leggermente positiva; negativa è stata in due soggetti epiteliomatosi e leggerissimamente positiva in un individuo luposo.

Dermatite verrucosa simil-Gilchrist — I casi dubbi di m. di Gilchrist e i casi di dermatite verrucosa clinicamente affini a questa sono molto più numerosi che non i casi puri.

Dulaney (1930) sul siero di un suo ammalato, usando come antigene un filtrato di coltura del fungo in causa, non ha ottenuto che una parziale fissazione del complemento. Fissazione positiva e completa hanno invece avuto nei loro casi Rebaudi (1925) (forma localizzata alla guancia) e Mellon (1926). La prova di agglutinazione tentata da Tarchini (1926) in un caso di pseudo-Gilchrist ha dato positività ad un tasso non superiore a 1/100; positive sono risultate le stesse prove di agglutinazione nelle mani di Rizzoli (1931) ponendo a contatto il fungo specifico, un *Cryptococcus dermatitidis* isolato dalle lesioni, col siero dell'individuo il quale era colpito da lesioni papillomatose e vegetanti delle labbra e della guancia.

Farina (1929) ha descritto un caso di dermatite micosica ad elementi polimorfi ed a decorso estremamente cronico, interpretandolo come una dermatite papillomatosa blastomicetica del tipo Gilchrist. Dalle lesioni si è potuto isolare un fungo che il Pollacci ha identificato come un *Cryptococcus* n. sp. [1]) La deviazione del complemento col siero della paziente, sia di fronte alla coltura del fungo che del suo estratto alcolico, ha avuto un esito solo debolmente positivo; la prova di agglutinazione sulle sospensioni del fungo è stata positiva fino a diluizione di 1/200; coi sieri di controllo è risultata negativa. Sospensioni del micete uccise al calore e iniettate nel derma della paziente hanno dato una netta reazione positiva eritemato-pomfoide dopo sole 24 ore, mentre la stessa prova nei controlli è risultata negativa; alla reazione locale si è associata una reazione di focolaio consistente in aumento dei fatti infiammatori obbiettivamente accertabili ed in una accentuazione dei distrubi soggettivi a livello delle lesioni.

Se noi vogliamo trarre da queste osservazioni alcune conclusioni sul valore diagnostico che le prove allergiche ed immunitarie possono avere nei casi di blastomicosi del tipo Gilchrist, noi non possiamo altrimenti concludere che esse ànno ben scarso valore, sia per la loro incostanza che per la loro ampia aspecificità, in confronto con le altre prove di laboratorio di cui disponiamo, quali l'isolamento del fungo specifico dalle lesioni. Dello stesso nostro parere sono anche Martin ed i suoi collaboratori i quali d'altro canto hanno valorizzato la prova di fissazione del complemento come quella che può permettere al clinico un rapido orientamento nel suo giudizio diagnostico, contrariamente all'accertamento colturale che richiede talora diverse settimane pel suo compimento.

Ma considerando queste reazioni istogene ed umorali da un punto di vista più

[1]) Da Dekker (1931) e da Agostini e Brunetto (1934) riportato a *Debaryomices Guilliermondi*.

generale, considerando cioè la parte da esse presa nell'evoluzione e negli esiti della malattia, risultano alcuni fatti di sommo interesse. Nel trarre queste conclusioni noi non ci limitiamo alla disamina dei fatti elencati in singole osservazioni, ma detraiamo il nostro convincimento dall'insieme delle conoscenze che abbiamo sull'inizio, decorso clinico ed esito della malattia, sull'insieme delle manifestazioni anatomo-istologiche con cui la malattia si manifesta etc. Dalla revisione che abbiamo fatto di un certo numero di casi descritti ci siamo fatti la convinzione che i meccanismi umorali di difesa abbiano ben poca importanza in questa malattia: è questa la ragione per cui i tentativi di immunterapia con un vaccino micosico nelle mani di Stober (1914) non hanno dato risultati in qualche modo apprezzabili. E di questo fanno anche fede i risultati dubbi o negativi che spesso gli autori hanno ottenuto nelle prove di agglutinazione o di fissazione sul siero degli ammalati: anche Martin, che ha perfezionato la tecnica della prova di fissazione usando, dopo uno studio accurato dell'antigene, un antigene fungino totale anzichè un filtrato od un estratto alcolico del fungo come avevano usato Dulaney, Neuber e Röhlich, ha avuto diversi risultati negativi e, anche quando la prova è stata positiva, le diluizioni di siero a cui detta prova si manifestava ancora tale si mantenevano basse assai, in media 1/4.

I meccanismi istogeni di difesa, intesi nel senso di meccanismi allergici, giocano invece un ruolo di primo piano nella malattia: noi osserviamo che sovente, nei casi ad esito fatale, è dimostrabile con le prove intradermiche l'esistenza di un'*anergia* cutanea che va interpretata nel senso di un'*anergia negativa*; la stessa evoluzione della malattia che ora decorre con caratteri di acuzie, ora di cronicità, e che spesso nel suo decorso presenta alternative di remissioni spontanee e di riaccensioni a distanza del processo, dimostra che, oltre alla virulenza primaria del fungo in causa, molta importanza va data nella interpretazione patogenetica di questa malattia alle qualità intrinseche del terreno su cui l'infezione ha preso piede, alla caduta dei poteri di difesa dei diversi tessuti nei quali l'agente patogeno veicolato dal circolo sanguigno ha avuto facile gioco, ai fatti di sensibilizzazione verso i materiali fungini che non possono mancare data la sede profonda delle lesioni e la frequenza con cui si ha un passaggio in circolo del parassita fungino.

Ma nel diverso aspetto delle lesioni noi abbiamo la più convincente dimostrazione di questi fatti; non sempre infatti, e ne fanno fede i numerosi casi offertici dalla letteratura, le lesioni della malattia assumono il tipico aspetto granulomatoso tubercolosimile incapsulante e demarcante che è ritenuto caratteristico della forma morbosa, ma spesso, coesistenti od anche uniche rappresentate, stanno anche lesioni di tipo necrotico o suppurativo dalle quali l'infezione si diffonde verso le regioni vicine ed in cui il fungo vegeta con un'attività veramente impressionante. Ed il fatto che la reazione istogena risponda all'infezione con due tipi di alterazioni nettamente distinti non va certo messo in conto delle particolari azioni patogene del fungo stesso, ma sopratutto con la qualità del terreno sul quale esso agisce, fatto che è già stato documentato in ogni campo della patologia micosica per cui non riteniamo sia necessario soffermarci oltre su questo punto.

Ma un punto sul quale noi vogliamo fissare bene l'attenzione del lettore e che serve molto bene a convalidare quanto siamo venuti dicendo è questo: che mentre la lesione cutanea iniziale della malattia riveste di solito il tipo granulomatoso, verrucoso o papillomatoso, estremamente cronico, senza caratteri di acuzie e senza corteggio di reazioni essudative, per contro la lesione cutanea secondaria, che si può osservare nel decorso di una micosi di Gilchrist o di una micosi simil-Gilchrist per innesto attraverso il

circolo sanguigno di germi provenienti da focolai situati o nella stessa cute od anche negli organi interni, riveste di solito il tipo di una lesione a *rapida suppurazione* e *necrosi* con esito in *ulcera* e con *tendenza ad una guarigione spontanea*; sono questi caratteri che, a nostro modo di vedere, ci permettono di assimilare quasi la lesione cutanea secondaria ad un classico fenomeno di Koch svolgentesi in una sede previamente sensibilizzata da un allergene specifico.

Perfettamente sovrapponibili a questi quadri della patologia spontanea dell'uomo con malattia di Gilchrist sono alcuni risultati che Farina ha ottenuto per via sperimentale. Farina nei suoi esperimenti di reinoculazione per via dermica con il fungo isolato dal caso di sua osservazione ha fatto le seguenti constatazioni: la reinoculazione del fungo nell'organismo sensibilizzato è seguita da una reazione infiammatoria notevolmente acuta che provoca in 4° giornata la formazione di una grossa pustola purulenta; la raccolta si svuota rapidamente e l'ulcera che le segue altrettanto rapidamente guarisce in un termine di 8—10 giorni. La ricerca del fungo nella lesione sperimentale fornisce interessanti reperti: già a distanza di poche ore nella sede della reinoculazione gli elementi fungini appaiono fortemente alterati nelle loro proprietà morfologiche e tintoriali, in 4°—5° giornata le forme fungine sono rarissime, finchè in 6° giornata riesce impossibile darne una dimostrazione. La lesione sperimentale da reinoculazione istologicamente considerata attraversa due fasi successive: una prima fase, reattiva, a carattere granulocitico ed una seconda fase, risolutiva, in cui invece il tessuto assume l'aspetto granulomatoso con cellule giganti.

Micosi da Debariomyces neoformans (Sanfelice) Red. Cif. et Giord.

Sotto il binomio di *Debariomyces neoformans* si raccolgono oggi le specie già conosciute sotto i nomi di *Cryptococcus hominis, C. neoformans, Torula histolytica, Cryptococcus hondurianus*, etc. Il Giordano (1938) ha recentemente esposto in una tesi monografica le conoscenze intorno a questa importantissima specie, causa di varie forme morbose. Le micosi da *Debariomyces neoformans* comprendono la malattia di Busse-Buschke o blastomicosi europea e la „torulosi americana meningo-encefalitica", malattie queste che noi considereremo separatamente nei loro aspetti immunbiologici.

Malattia di Busse-Buschke o blastomicosi profonda europea — I primi studi allergici ed immunitari sulla blastomicosi profonda europea risalgono a Busse e Buschke i quali hanno fatto fin dal 1895—98 esperimenti di reinoculazione nel paziente di loro osservazione col fungo isolato dalle lesioni; però essi non sono riusciti a dimostrare alcuna modificazione nelle attitudini reattive dell'organismo malato. Le lesioni seconde da reinoculazione da questi autori ottenute avevano infatti caratteri che in tutto erano sovrapponibili a quelle spontanee e primarie della malattia.

Hagiwara (1922) ha avuto risultato negativo nelle prove di deviazione del complemento in un caso di blastomicosi di Busse-Buschke osservato in Giappone.

Ramel (1924—26) ha fatto uno studio sufficientemente esteso sui fenomeni allergici ed immunitari della blastomicosi europea; questo autore ha avuto la fortuna di poter seguire in tempi successivi il decorso di questi fenomeni in un uomo di 59 anni il quale era affetto di una forma mista di blastomicosi europea da *Cryptococcus hominis* (= *Debariomyces neoformans*) associata ad una tubercolosi. Le prove intracutanee col fungo ucciso, che nei controlli non erano seguite da alcuna reazione apprezzabile, davano in questo paziente una modica reazione locale eritematosa e infiltrata; l'inoculazione del fungo in tale periodo della malattia determinava la comparsa di un ascesso locale con esito in fistola; l'innesto cutaneo di un *Oidium* sp., che non era l'agente in causa, dava origine a pustole disseminate che rapidamente volgevano a guarigione. Sul siero del paziente la prova di deviazione del complemento con antigene specifico ha avuto esito

positivo, sui sieri di due altri pazienti di controllo, di cui uno luetico con WASSERMANN positiva, la prova è invece risultata negativa.

Decorsi 4 mesi da queste prime prove, quando pareva che al seguito di ripetute lesioni cutanee di probabile origine ematogena si fosse venuto manifestando nel paziente un certo grado di immunità per il fatto che lesioni primitive e secondarie erano ormai esitate in completa guarigione, l'autore ha ripetuto le stesse prove allergiche ed immunitarie già fatte precedentemente ed è giunto ai risultati seguenti: la prova intradermica col fungo ucciso ha provocato una reazione infiammatoria molto più estesa ed evidente di quella precedentemente osservata, e di frequente, per l'intensità dei fatti reattivi, si è giunti alla formazione di un'ulcerazione nella sede del deposito dell'allergene; questa reazione si presentava d'altro canto di grado ed intensità diversa a seconda della natura dell'allergene impiegato nella prova. Usando una sospensione del fungo ucciso al calore e fenicata ed a sterilità sicuramente accertata (*vaccino T53*), e usando un filtrato di coltura del fungo traverso candela (*blastomicina*) le reazioni si sono presentate molto moderate e si sono risolte in breve tempo; le reazioni invece, che si sono ottenute con l'iniezione intradermica di una sospensione fungina prelevata da colture di 3 settimane e lasciata invecchiare per altre 5 settimane (*vaccino T114*) che evidentemente non era sterile ma conteneva elementi fungini viventi, si presentavano con caratteri infiammatori molto intensi e violenti ed esitavano spesso in ascesso ed in ulcerazione; il fungo era presente nell'ulcera. In questo secondo periodo di osservazione la prova di fissazione del complemento col siero del paziente ha avuto esito negativo.

Oltremodo interessanti sono per noi gli studi istopatologici che RAMEL ha fatto sulle lesioni primitive spontanee della malattia e rispettivamente su quelle allergiche e seconde nei due periodi morbosi considerati. I risultati complessivi di questi esami si possono riassumere in questi termini: mentre nel primo periodo, in cui lo stato morboso era in piena evoluzione, le lesioni presentavano essenzialmente caratteri suppurativi con una partecipazione esclusiva o quasi al processo dei comuni fatti essudativi (neutrofili e molti eosinofili nell'essudato, e parassiti), il quadro infiammatorio provocato nel periodo iperergico o di relativa immunità assumeva invece piuttosto il tipo produttivo e granulomatoso, costituito com'era da un tessuto simil-tubercolare alla cui formazione partecipavano sopratutto cellule epitelioidi e giganti.

L'autore è riuscito a riprodurre negli animali da esperimento quadri consimili a quelli osservati nel suo ammalato; egli ha ottenuto, mediante l'inoculazione intracutanea del fungo vivo nella cavia precedentemente infetta, un tipico fenomeno di KOCH, il quale, se pure si presentava con intensità diversa a seconda della sede in cui era stata fatta l'inoculazione preparante, pure aveva in tutti i casi caratteri fondamentalmente identici (necrosi pronta, distacco dell'escara e formazione di ulcera che guariva in 12 giorni circa).

ARZT (1925) ha riportato un caso di blastomicosi di BUSSE-BUSCHKE riguardante un individuo di 36 anni. La tendenza che aveva il micete ad agglutinare spontaneamente non ha permesso all'autore di eseguire con qualche criterio la prova di agglutinazione. La prova allergica cutanea con un estratto del fungo isolato dalle lesioni è risultata nettamente positiva, in contrasto coi risultati negativi che si sono avuti introducendo nel derma del paziente altri allergeni aspecifici, quali la tricofitina e la sporotrichina.

GRSCHEBIN (1927) ha riferito su di un paziente con blastomicosi di BUSSE-BUSCHKE in cui, con la iniezione intradermica di un vaccino autogeno, si poteva determinare una forte reazione allergica positiva, mentre con l'introduzione di un vaccino stafilococcico non si osservava alcuna reazione; in un soggetto luetico preso come controllo la prova intradermica con l'autovaccino micosico ha avuto risultato negativo. Se le prove allergiche avevano dato buoni risultati, quelle di agglutinazione e di deviazione del complemento, mettendo a contatto del siero del paziente un antigene specifico, non hanno dato invece risultati soddisfacenti.

URBACH e ZACH nel 1931 hanno scritto su di una micosi generalizzata ad esito rapidamente mortale. Si trattava di un caso clinico di blastomicosi europea. Nel malato esisteva una spiccata allergia cutanea verso una *blastomicetina* costituita da colture uccise del fungo; questo stesso allergene d'altro canto non determinava alcuna reazione in altri 20 individui di controllo; il paziente non reagiva nè alla tricofitina, nè alla sporotrichina. La terapia vaccinica ha fallito, così come tutti gli altri trattamenti istituiti. Il fungo, che è stato isolato dalle lesioni cutanee, dall'escreato, dall'urina e dal liquido cefalo-rachidiano del paziente, è stato identificato come appartenente al genere *Torula*

Hansen. Le lesioni istopatologiche del caso, descritte da Chiari, hanno messo in evidenza nelle lesioni dermiche degli infiltrati parvicellulari diffusi che in alcuni punti assumevano anche aspetto granulomatoso per la presenza di cellule epitelioidi e giganti; nelle lesioni era presente a profusione il micete patogeno.

Il caso di blastomicosi generalizzata descritto da Bernhardt, Zalewski e Burawski (1935) si riferisce ad un contadino di 55 anni affetto da una dermatosi ulcerativa la quale era decorsa in modo estremamente cronico e che si era gradualmente estesa nel tempo. Le lesioni diffuse ora assumevano l'aspetto pustoloso, ora quello distintamente ulcerativo; esistevano anche delle alterazioni röntgenologiche delle ossa della mano. Dalle lesioni venne isolato un fungo coi caratteri di una *Torula*, vicina secondo gli autori alla *Torula* Ib e IIIb di Urbach e Zach. Le prove intradermiche specifiche hanno determinato nel paziente una reazione eritematosa la quale persisteva a lungo, fino a 5—6 giorni; nei casi di controllo si produceva alla prova intradermica col fungo un arrossamento, ma questo era molto meno intenso e pronunciato di quello osservato nel paziente e si risolveva anche più rapidamente di questo. Una terapia vaccinica con un prodotto micosico specifico, il „Blastomykosin", associata al comune trattamento iodico, ha sortito un buon effetto.

Torulosi americana (blastomicosi profonda americana con frequenti localizzazioni meningo-encefaliche) — Molti risultati negativi riporta la letteratura sui fenomeni allergici ed immunitari nel corso di infezioni del sistema nervoso centrale da *Debariomyces neoformans*.

Flu e Woensdreght (1918) per i primi hanno fatto ricerche a proposito di un loro ammalato di torulosi meningo-encefalitica: tanto la prova di sieroagglutinazione che quella di fissazione del complemento sono risultate negative.

Anche Freeman e Weidman (1923) in uno dei casi da loro descritti hanno avuto risultato negativo nella prova di agglutinazione specifica; questi autori non hanno potuto eseguire la prova di fissazione dato l'alto valore anticomplementare dimostrato dal siero del paziente.

Shapiro e Neal (1925) hanno avuto agglutinazione negativa anche sul siero diluito 1/10, sebbene il loro paziente avesse ricevuto per più di 2 mesi delle iniezioni di colture uccise del fungo. Neppure nel siero di cavallo e di pecora, animali refrattari alla *Torula*, è stato possibile a questi autori di dimostrare la presenza di agglutinine. Dei conigli sono stati immunizzati con ripetute iniezioni endovenose di colture uccise, ed il siero di questi animali è stato somministrato al paziente per via rachidea, ma le reazioni susseguenti sono state molto gravi ed i risultati trascurabili, per cui il trattamento è stato sospeso.

Rappaport e Kaplan (1926) non hanno fatto ricerche sierologiche cliniche. Essi hanno però sperimentalmente immunizzato cavie e conigli con colture uccise della *Torula* isolata dal loro caso; nel siero di questi animali non sono riusciti a dimostrare precipitine, vi hanno però trovato agglutinine attive verso le sospensioni del fungo specifico fino a un tasso di 1/80, ma attive anche sulle sospensioni di un fungo eterologo e per di più fino a un tasso di 1/1280; era presente nei sieri degli animali infetti anche una sensibilizzatrice svelabile nella prova di deviazione e attiva verso il ceppo omologo e, in modo più evidente, anche verso il ceppo eterologo. In questi stessi animali non si è riuscito a dimostrare una sensibilizzazione cutanea.

All'opposto Stoddard e Cutler (1916) non sono mai riusciti a dimostrare agglutinine negli animali sperimentalmente iniettati con colture uccise di *Torula*, e altrettanto Connor nei sieri delle cavie inoculate con colture vive od uccise di un ceppo di *Torula* isolato da Massee e Rooney (1930) in un caso di loro osservazione.

Kessel e Holtzwart (1935) hanno preparato diverse toruline filtrando brodocolture uccise a 60° di 3 ceppi di *Torula histolylica* (= *D. n.*), 2 dei quali provenienti da casi di meningite ed 1 da una artrite cronica del ginocchio; tutti e tre i filtrati inoculati nel derma del paziente con gonartrite hanno dato una reazione positiva per quanto non troppo chiara, mentre in tre soggetti normali di controllo la reazione è stata completamente negativa. Anche nella scimmia, sperimentalmente infettata con un ceppo di *Torula histolytica* altamente virulento, non è stato possibile dimostrare un'allergia cutanea verso l'allergene specifico.

Questa negatività di manifestazioni di stati di sensibilizzazione nei pazienti di torulosi e negli animali inoculati necessita ancora di ricerche delucidatorie: teniamo presente che i casi di questa forma morbosa sono sempre particolarmente gravi, con rapida

ed inarrestabile progressione, il che potrebbe anche far pensare alla insorgenza nei soggetti stessi di condizioni di *iperrecettività* (*allergia ipoergica*, quasi una *anergia negativa*) nei quali potrebbero anche essere in difetto, per incapacità reattiva dei tessuti e degli umori, le manifestazioni della ipersensibilizzazione.

Ricordo tuttavia che negli animali il Giordano (1938) ha osservato anche fenomeni di premunizione con aspetti, sotto un certo punto di vista, quasi immunitari: questi fenomeni, che non sono stati indagati con metodi particolari atti ad evidenziare eventuali situazioni allergiche, hanno tuttavia dimostrato che talora l'inoculazione endovenosa di stipiti di *Debariomyces neoformans* anche ad alte dosi nei conigli anzichè indurre forme morbose, hanno preparato gli animali in modo che inoculazioni ulteriori di un lievito altamente patogeno (stipite di *Mycotorula albicans*) hanno indotto delle malattie circoscritte, croniche (fenomeno del torcicollo, con localizzazioni croniche cerebrali). Giocano verosimilmente nei diversi casi la reattività naturale degli individui e le modalità patogenetiche della forma morbosa.

Ricerche sperimentali sull'allergia e sull'immunità da lieviti

L'esperimento ha valso ad ampliare le basi della dottrina dell'allergia e dell'immunità da lieviti ed a spiegarne non pochi punti oscuri e discussi.

A confermare l'esistenza di modificazioni umorali nei sieri degli ammalati di moniliasi, si è venuto dimostrando da molte parti che l'inoculazione nell'animale del fungo in toto o di uno dei suoi derivati specifici, qualunque sia la via usata e la specie animale in esperimento, è seguita dalla comparsa nel siero di anticorpi specifici o paraspecifici agglutinanti, precipitanti e capaci di deviare il complemento di fronte ad un antigene omologo od eterologo. Ricordiamo le ricerche che Fineman (1921), van der Linden (1926), Ashford (1916), Sartory e Moinson (1922), Redaelli (1926), Segre (1928), Fittipaldi e Scala (1929), Negroni (1930), Hirano (1930) (e molti altri), hanno fatto con la *Monilia psilosis*, *M. pinoyi*, *M. albicans* (tutte = *Mycotorula albicans*), quelle che Falchi ha eseguito con il *Cryptococcus dermatitidis*, col *Crypt. interdigitalis* e con una *Monilia* non meglio specificata (1926); quelle di Suarelli (1919) e di Hoffstadt e Lingenfelter (1930) con la *Monilia balcanica* (= *Mycotorula albicans?*), e di Macfadyen (1910) con saccaromiceti.

Noi, in un recente studio di revisione sull'argomento, abbiamo potuto giungere alle conclusioni seguenti:

1) L'inoculazione negli animali da esperimento della *Mycotorula albicans* determina nei sieri delle modificazioni particolari svelabili a mezzo della reazione di fissazione del complemento.

2) La presenza di anticorpi devianti può esser dimostrata già dopo un mese di malattia; la carica in anticorpi va aumentando quando si pratichino ripetute inoculazioni.

3) La reazione è positiva tanto di fronte all'antigene omologo che ad un antigene eterologo, ma affine; la reazione invece risulta negativa di fronte ad antigeni non affini, quali l'antigene tricofitico e l'antigene luetico.

Le conclusioni sopra esposte si accordano perfettamente con quanto gli autori che ci hanno preceduto in questo campo di studi avevano già prima di noi affermato; noi concordiamo con essi anche quando sosteniamo che alle prove sierologiche non può essere attribuito un valore assolutamente specifico nella diagnosi delle affezioni morbose da lieviti, ma che ad esse va attribuito soltanto valore come elementi generici di giudizio di malattia micosica.

Per le modalità tecniche da seguire in queste prove noi rimandiamo il lettore al nostro lavoro particolare in cui sono anche riportate, in modo succinto, le più importanti ed attendibili notizie bibliografiche sull'argomento.

Ma, a dire il vero, la dimostrazione di anticorpi agglutinanti, precipitanti e devianti il complemento nei sieri degli animali sperimentalmente infettati con lieviti non porta alcuna luce nel problema dell'immunità. Se infatti noi inoculiamo dei lieviti che sono stati previamente uccisi o comunque delle sostanze derivate dal loro disfacimento e quindi sostanze inerti ed in condizioni di non poter esplicare azioni patogene, noi osserviamo costantemente la produzione di questi anticorpi nell'organismo animale; essi quindi non stanno a rappresentare altro che una reazione dell'organismo al contatto di una proteiena eterogenea.

Maggiore importanza rivestono invece, per lo studio dell'immunità, alcune ricerche che si son venute facendo fin dalla fine del secolo scorso sulle modificazioni che il fungo presenta quando venga messo in contatto con i sieri immuni specifici. Bisogna risalire fino al 1896 per rinvenire le prime ricerche fatte in proposito da Charrin e Ostrowski e da Roger; questi autori videro che il fungo del mughetto (la *Mycotorula albicans*), messo in contatto col siero di conigli immunizzati, era nettamente inibito nel suo sviluppo e presentava anche particolari modificazioni della sua morfologia che stavano a documentare uno stato netto di sofferenza, mentre lo stesso fungo, a contatto dei sieri normali di controllo, si sviluppava rigogliosamente e senza presentare deviazioni dalla norma. Le stesse constatazioni faceva in linea di massima Del Pont (1906): questo autore riusciva però ad abituare il fungo a vivere nei terreni addizionati di siero immune trapiantandolo ripetutamente in questi terreni in cui gradualmente aumentava la percentuale di siero immune; al 60° passaggio il fungo vegetava come di norma in questi terreni sfavorevoli e conservava inoltre ereditariamente questa proprietà. La sieroresistenza si è dimostrata specifica; il fungo abituato al siero di coniglio non lo è al siero di altri animali. Del Pont pensava che forse l'immunità era dovuta alle capsule mucillaginose che avvolgono le forme lievito e quelle miceliari del fungo messo a sviluppare nel brodo addizionato di siero di coniglio.

Alla stregua di queste osservazioni, tutti si sono sentiti autorizzati ad ammettere che nel mughetto, così come nelle altre malattie da lieviti, si stabilisca nell'organismo infetto uno stato di immunità anche molto spiccato, capace non solo di opporsi validamente ad una prima infezione, ma anche di impedire un'eventuale reinfezione.

Noi abbiamo voluto controllare i risultati di questi antichi autori; abbiamo fatto esperimenti di *siero-resistenza colturale* del fungo a mezzo di prove macroscopiche e microscopiche ed abbiamo concluso in nostro recente lavoro (1937) in questi termini:

1) Nelle prove macroscopiche non è stato possibile osservare alcuna inibizione nello sviluppo del fungo, dato che esso è apparso abbondante tanto nei mezzi di controllo che in quelli addizionati di siero immune.

2) Nelle prove microscopiche (in goccia pendente) si è potuto invece accertare la presenza nei sieri immuni di sostanze capaci di agire „in vitro" sul fungo nel senso di modificarne l'aspetto morfologico e le modalità di sviluppo. Queste sostanze non agiscono soltanto sul ceppo omologo, ma anche su altri ceppi della stessa specie.

3) Le modificazioni di sviluppo e della morfologia consistono nella comparsa di abbondanti elementi filamentosi, in un polimetricismo spiccato delle blastospore, nella presenza di elementi giganti e di numerose clamidospore: modificazioni tutte che parlano per uno stato di sofferenza del micete.

4) Ai segni generici di sofferenza testè indicati vanno aggiunti come fenomeni non costanti i fatti di lisi, cui il fungo è andato soggetto in alcune gocce.

Un'azione inibente sullo sviluppo, chiara e spiccata come avevano descritto i sopracitati autori, non è stato quindi possibile dimostrare nei nostri esperimenti; analoghe

constatazioni in tal campo di ricerche son state fatte da tempo da Nicaud a proposito degli Aspergilli e da Falchi per i Tricofiti. Nei nostri esperimenti noi siamo riusciti a dimostrare un'azione abbastanza netta dei sieri immuni soltanto sulla fine micromorfologia del micete.

A dimostrare l'acquisizione di uno stato immunitario verso il fungo specifico da parte degli animali che hanno superato una prima infezione sperimentale, si è anche cercato di giungere col *metodo delle reinoculazioni*; vaccinando l'animale con dosi crescenti di fungo ucciso al calore o dei suoi eso- od endoprodotti specifici (lisati, filtrati colturali) o premunendolo con piccole e ripetute dosi di fungo attenuato od anche vivo e con completi i suoi attributi patogenetici, si è cercato se esso acquisisse uno stato di immunità relativa od assoluta verso successive inoculazioni.

Charrin ed Ostrowski nel 1895 affermavano di esser riusciti ad indurre negli animali da esperimento uno stato immunitario di notevole grado verso le successive inoculazioni mediante ripetute inoculazioni di fungo del mughetto attenuato; l'animale così trattato era infatti in grado di sopportare dosi notevolmente alte di fungo in piena virulenza. L'anno successivo Roger giungeva ad analoghe conclusioni in alcuni suoi esperimenti.

Nel 1899 Casagrandi ha trattato a scopo vaccinante degli animali con dosi ripetute e crescenti di un lievito sporigeno, il *Saccharomyces infiltrans*, attenuato col riscaldamento, però non è riuscito a dimostrare lo stabilirsi d'uno stato immunitario a sufficienza valido. Con lo stesso metodo ed agli stessi risultati era già giunto precedentemente Sanfelice (1896) col suo *Sacch. neoformans*. Casagrandi, che col fungo in toto non è riuscito a produrre un aumento di resistenza dell'animale, è però giunto ad ottenere in esso un discreto grado di immunità inoculandogli una sostanza ripetutamente depurata di origine fungina.

Concetti (1900) ha trattato i corpi fungini per 24 ore con etere ed alcool assoluto per renderne più friabile la membrana limitante, quindi li ha triturati, li ha emulsionati in soluzione fisiologica od in acqua sterile e li ha centrifugati: con la centrifugazione ha separato due sostanze: una *oidina superiore* (O.S.) che è formata dalla maggior parte del protoplasma proteico e dalle sostanze grasse fungine, ed una *oidina inferiore* o *residua* (O.R.) che contiene invece i frammenti della membrana pectica e solo una parte del protoplasma. Mentre la oidina superiore contiene la proteina oidica coi suoi poteri patogeni generali capaci di riprodurre nell' animale i sintomi morbosi del mughetto e di condurlo a morte in 5—11 giorni, quella inferiore contiene invece una sostanza immunizzante con potere di risvegliare nell'organismo la produzione di antitossine. L'O.R.aveva azione immunizzante solo quando veniva inoculata nell'animale per via venosa; come già aveva notato Roger, anche Concetti ha constatato che per produrre un aumento di resistenza dell'animale non si deve seguire la via sottocutanea o intraperitoneale, ma soltanto quella venosa. Un'azione immunizzante non esercitano nè i prodotti solubili filtrabili del fungo, nè l'O.S.

Falchi (1926) mediante ripetute inoculazioni percutanee di lieviti è riuscito a produrre nelle cavie uno stato di completa refrattarietà verso le reinoculazioni; egli ha trovato che questi stati immunitari, che si possono ad arte provocare anche nei soggetti umani, non hanno caratteri di stretta specificità, ma rivestono caratteri di gruppo; essi però si manifestano sempre con più evidenza nei riguardi del micete specifico.

Questi esperimenti sono stati ripresi recentemente con diversi intendimenti da altri autori. Ninni e Fittipaldi (1934) hanno fatto esperimenti di reinoculazione nelle cavie con una *Candida N.F.* n. sp., con la *Candida mycotoruloidea* Redaelli e con un fermento anascosporeo non patogeno. Essi hanno notato che gli animali trattati con dose unica o con dosi ripetute di fungo presentano alle successive inoculazioni, anche se di piccole dosi, uno stato di *iperrecettività* con morte precoce rispetto ai controlli e con manifestazioni emorragiche e congestizie in tutti gli organi. Questo stato di iperrecettività non si è dimostrato strettamente specifico e si è prodotto solo quando si trattava l'animale con stipiti patogeni. Accanto a queste condizioni di iperrecettività coesisteva negli stessi animali, sebbene mascherato e quindi documentabile con maggior difficoltà, uno stato di *iperresi-*

stenza; a riprova di questo stava tanto la fissazione rapida del fungo sull'omento quando questo veniva introdotto nell'animale preparato per via peritoneale, che l'azione sterilizzante verso il fungo da parte dell'essudato peritoneale dell'animale pretrattato.

A tali conclusioni giungevamo anche noi (1937) negli esperimenti di vaccinazione e di premunizione eseguiti con la *Mycotorula albicans*. Indagando la questione della iperrecettività e della iperresistenza da lieviti asporigeni, specialmente nei riguardi della morfologia delle lesioni, noi abbiamo potuto riscontrare alcune differenze molto chiare tra i quadri anatomo-istologici che presentavano gli animali morti in seguito alla prima inoculazione di materiale virulento e quelli invece presentati dagli animali morti in seguito a ripetute inoculazioni. In questi ultimi abbiamo potuto infatti dimostrare la partecipazione nel processo di fenomeni circolatori particolarmente intensi, consistenti in fatti di iperemia attiva e passiva ed in fatti emorragici diffusi; ed ancora abbiamo potuto notare che in questi animali, dopo un prolungato trattamento premunente, i noduli micosici reattivi presentavano un più spiccato carattere essudativo per una più intensa partecipazione nella loro costituzione di polimorfonucleati pseudoeosinofili. Noi abbiamo interpretato entrambi questi quadri come indici di uno stato di *iperrecettività* (*allergia ipoergica*) stabilitosi nell'organismo in seguito ad una prima infezione, analogamente a quanto avevano concluso nei loro esperimenti Ninni e Fittipaldi.

E anche Owen, Anderson ed Henrici (1938) nei loro esperimenti di reinoculazione hanno osservato talora dei quadri di iperrecettività e talaltra dei quadri di iperresistenza. Noi non siamo riusciti a produrre nei nostri animali dei veri stati immunitari, e così anche Ninni e Fittipaldi e tutti gli autori che ci han preceduto in questi studi. Solo è stato possibile produrre talora uno stato di immunità molto lieve nella sua entità e breve nella sua durata. Un fatto importante che è scaturito dai nostri esperimenti e da quelli degli autori che ci hanno preceduto è questo: che, se un'immunità da lieviti esiste, essa è necessariamente un'immunità da infezione, perchè tutti i trattamenti vaccinanti con funghi uccisi o coi prodotti della loro lisi o con le loro eventuali tossine sono sempre falliti, mentre solo con il trattamento premunente col fungo vivo od anche attenuato, ma sempre in grado di esplicare azioni patogene, è stato possibile determinare un certo aumento di resistenza dell'animale verso l'infezione. L'*immunità da lieviti* è quindi un fenomeno che per prodursi e mantenersi necessita della presenza nell'organismo del germe patogeno vivo ed in atto di esplicare le sue azioni patogene; come tale, l'immunità da lieviti è un'*immunità da infezione* e meriterebbe, secondo Sergent, il nome più esatto di *premunizione*.

Abbiamo parlato di iperrecettività, contrapponendo questa alla iperresistenza. I due concetti esprimono gli stati diversi che si possono stabilire nell'organismo vergine ad un primo contatto dell'antigene fungino e rientrano entrambi, secondo le moderne vedute, nell'unico comprensivo quadro dell'allergia (allergia ipoergica ed allergia iperergica).

L'allergia da lieviti è stata studiata sperimentalmente in ogni senso, ed ha valso a completare in parte le nostre conoscenze sull'argomento.

Già dal 1911 Baroni e Ceaparu studiavano l'azione anafilattizzante delle colture di *Oidium albicans* (*Mycotorula albicans*) e riuscivano a dimostrare un trasporto passivo della anafilassi. Ma le ricerche più importanti sulle quali ci preme di soffermarci sono quelle di Van der Linden (1926), Ebgelhardt e Brackertz (1926), Falchi (1926), Kurotchkin e Lim (1930—33), Staehelein e Jui Wu Mu (1932), Biberstein ed Epstein (1932) e di Ninni e Fittipaldi (1934). Passeremo quindi a riferire sui risultati che noi abbiamo

ottenuto in uno studio sull'argomento e quelli che del tutto recentemente (1938) hanno reso noti Owen, Anderson ed Henrici.

Van der Linden (1926) inoculava i conigli con fungo vivo, ma alle prove intradermiche anche dopo 3—6 settimane dall'inizio del processo morboso non riusciva a mettere in evidenza nei suoi animali alcun stato allergico sia alla levurina specifica che ad altri allergeni aspecifici come la tricofitina e la tubercolina.

Engelhardt e Brackertz (1926) facevano constatazioni analoghe nei riguardi di animali inoculati col fungo (probabilmente una *Mycotorula albicans*) o nel derma o sulla cute previa scarificazione; negli animali invece in cui il fungo era inoculato direttamente nel circolo sanguigno questi AA. riuscivano a dimostrare l'esistenza di uno stato allergico cutaneo e potevano anche riprodurre, reinoculando il fungo vivo, un quadro analogo al fenomeno di Koch.

Falchi (1926) non osservava comparsa di allergia cutanea nei conigli inoculati con lieviti per via percutanea previa scarificazione, mentre negli animali inoculati nel sottocute ed endovena col fungo (*Oospora lactis*, *Cryptococcus interdigitalis*, *C. dermatitidis*, *Monilia* sp.) notava a distanza di 12—15 giorni dall'infezione lo stabilirsi di stati allergici molto spiccati rivelabili nelle prove di cutireazione con l'allergene omologo; tale stato allergico si dimostrava specifico perchè non risvegliabile con allergene tricofitico o sporotricosico.

Particolarmente interessanti sono le ricerche di Kurotchkin e Lim (1930—33). Questi autori trovavano un potere sensibilizzante maggiore per la *Monilia pinoyi* che non per la *Monilia psilosis* (entrambe queste specie secondo noi vanno riportate alla grande specie *Mycotorula albicans*); un *Saccharomyces* sp. si è poi dimostrato del tutto privo di tale azione. Maggior potere sensibilizzante dimostrava il micelio rispetto alla forma blastosporea del micete. Secondo questi autori, la sensibilizzazione richiede per prodursi di almeno 5 giorni; è necessaria inoltre una dose ottimale di fungo; le dosi maggiori o minori dell'„optimum" richiedono maggior tempo per sensibilizzare l'animale. Gli autori hanno dimostrato inoltre che una previa sensibilizzazione dei conigli mediante l'inoculazione endovenosa di colture di *Monilia tropicalis* uccise al calore rende gli animali suscettibili alla susseguente somministrazione del fungo per via tracheale; in tali condizioni l'infezione polmonare si limitava alla formazione di molteplici nodi duri contenenti materiale caseoso, dando quadri che molto si avvicinavano a quelli della moniliasi polmonare spontanea umana.

Staehelein, Jui Wu Mu e van Schoeuwen (1932) che in numerosi individui sani hanno potuto notare reazioni intracutanee positive ad una loro *oidiomicina* non diluita, hanno controllato e confermato questa loro osservazione su un certo numero di animali sani.

Biberstein ed Epstein (1932) hanno fatto delle prove di cutireazione nelle cavie coi filtrati di vecchie colture del fungo; le prove hanno avuto sempre esito positivo tanto negli animali inoculati per via percutanea col fungo vivo che in quelli trattati invece col fungo ucciso al calore; nessuna reazione si è avuta negli animali inoculati con tossine. Gli autori hanno poi riscontrato che le reazioni sierologiche ed il grado dell'allergia cutanea non danno sempre risultati paralleli, nè paiono essere espressione dello stesso fenomeno.

Ninni e Fittipaldi (1934), negli esperimenti cui sopra abbiamo accennato, hanno trovato che le cavie infette con miceti di tipo *Candida* reagiscono alle iniezioni intradermiche di *levurine* preparate dal ceppo omologo o da ceppi eterologhi ed anche, per quanto in grado minore, alla tubercolina; non reagiscono invece alle levurine preparate da funghi apatogeni. La reazione si è quindi dimostrata non di genere, ma *di gruppo*; essa parrebbe non tanto in rapporto con la presenza nell'organismo del fungo vivo quanto con l'esistenza di lesioni granulomatose in evoluzione. Questo stato allergico compariva negli animali verso il 15° giorno di malattia e si attenuava o scompariva con la regressione delle lesioni granulomatose. I lieviti apatogeni non si sono mostrati suscettibili di risvegliare stati allergici nell'organismo animale. Le reazioni più spiccate erano determinate nell'animale infetto dall'inoculazione intradermica dei filtrati colturali del micete.

Noi (1937) abbiamo ricercato l'allergia cutanea negli animali (cavie e conigli) inoculati per diverse vie con ceppi di *Mycotorula albicans* ed abbiamo studiato il comportamento della reazione nel tempo ottenendo i seguenti risultati:

1) Le prove di cutireazione sono state costantemente negative negli animali infettati.

2) Le prove di intradermoreazione sono state invece costantemente positive negli animali infetti; negative negli animali sani di controllo.

3) La reazione può esser dimostrata solo dopo almeno 20 giorni dalla inoculazione; essa va accentuandosi nel tempo e sotto lo stimolo di altre inoculazioni.

4) Questa reazione ha valore di gruppo poichè risulta positiva, sebbene di intensità minore, anche di fronte ad allergeni aspecifici, come la tricofitina.

5) La reazione in genere appare tardivamente; essa si manifesta completa solo dopo 48 ore dall'introduzione dell'allergene.

Owen, Anderson ed Henrici (1938) hanno fatto esperimenti su animali inoculati con *Mycotorula albicans*, *Debariomyces neoformans* e con altri numerosi stipiti patogeni ed apatogeni di lieviti. Come rivelatori dello stato allergico cutaneo essi hanno fatto uso sia del fungo vivo omologo ed eterologo, che dei filtrati colturali, degli autolisati e del polisaccaride estratto dai corpi fungini; buoni risultati hanno solo ottenuto però col primo allergene elencato. Solo inoculando specie fungine patogene essi sono riusciti a provocare l'insorgenza di uno spiccato stato allergico; tra le specie patogene poi si sono dimostrate atte a sensibilizzare l'animale solo quelle che provocavano reazioni granulomatose, mentre gli stipiti altamente virulenti che producevano la morte dell'animale senza determinare reazioni infiammatorie erano sprovvisti di questa proprietà. Le reazioni di gruppo erano molto frequenti e l'allergia da lieviti non ha dimostrato in complesso che un grado limitato di specificità. Uno stato allergico ben chiaro si è potuto dimostrare negli animali solo a distanza di 4 settimane dalla prima infezione; esso persisteva per circa 3 settimane per quindi regredire gradualmente.

Considerazioni generali

Nelle sommarie notizie bibliografiche che abbiamo riferito sono state elencate le principali caratteristiche dell'allergia da lieviti; ne è stato definito il tempo di comparsa, il tempo di sua persistenza, i caratteri con cui si manifesta, i limiti della sua specificità etc. E' stato pure segnalato come, per ragioni che in gran parte sono ancora ignote, un primo contatto del fungo possa provocare nell'organismo vergine stati opposti di *iperrecettività* e di *iperresistenza*, e come da questi stati di iperresistenza si possa giungere talora ad uno stato di assoluta e duratura *immunità*. Così è anche stato messo in rilievo il concetto che tanto l'immunità che l'allergia sarebbero fenomeni strettamente legati allo stato di infezione e che solo il fungo in grado di esercitare complete le sue azioni patogene può conferire all'organismo ospite tanto lo stato di iperrecettività che quello di iperresistenza. Le condizioni che si verificano nel caso dei lieviti sono perfettamente sovrapponibili a quelle dimostrabili in altri campi di patologia micosica e sulle quali noi in altri punti della trattazione ci soffermeremo: rimandiamo alle osservazioni di Pettinari sulla immunità nell' aspergillosi e a quelle già ricordate di Redaelli sull'immunità nell'actinomicosi sperimentale. Così sono anche stati chiariti e messi nella loro giusta luce alcune questioni sugli equivalenti morfologici dell'allergia, differenziando anche nelle infezioni da lieviti, come è già stato fatto nel campo delle aspergillosi e delle actinomicosi, gli aspetti diversi che presentano le reazioni istogene di difesa nei due stati opposti di iperrecettività e di iperresistenza (allergia ipoergica ed allergia iperergica).

Un punto sul quale noi vogliamo ancora soffermarci è sulla frequenza notevole secondo cui le levurine determinano reazioni positive in individui certamente normali; un fatto che è stato segnalato specialmente in questi ultimi tempi da autori tedeschi ed americani tanto nel campo clinico che sperimentale. Abbiamo riassunto in precedenza quanto hanno scritto al riguardo Biberstein ed Epstein, Staehelein, Jui Wu Mu e van Schouwen. Ricordiamo che già Ravaut nelle sue classiche ricerche sulle levuridi aveva notato questo fatto, ed egli ad evitare errori dava solamente valore nella diagnosi di forma allergica micosica, quale la sua paracheratosi psoriasiforme, alle reazioni che si manifestavano tardivamente e che riproducevano le caratteristiche della lesione micidica

presente nel soggetto, e che anche KERR, PASCHER e SULZBERGER (1934), pur modificando il metodo del test cutaneo diagnostico e la concentrazione della levurina, non hanno potuto evitare queste reazioni positive in soggetti sani. E' stato così accertato anche per i lieviti asporigeni quel fatto che è già stato osservato nel campo della patologia dei dermatofiti e sul quale altrove ci intratterremo brevemente.

Come spiegare queste reazioni positive in soggetti sani?

Noi possiamo escludere che si tratti di difetti di tecnica data la serietà con cui queste ricerche sono state condotte e la serietà dei ricercatori che le hanno fatte. Piuttosto dobbiamo segnalare l'eventualità che i soggetti sui quali gli esperimenti sono stati condotti fossero sensibilizzati verso lieviti per questioni di commensalismo, di affezioni pregresse o in atto non clinicamente manifeste.

Una seconda eventualità è che i prodotti fungini usati come rivelatori dello stato allergico siano dotati di una tossicità primaria; anche questa supposizione non è del tutto improbabile, dato il contenuto proteico e la natura di proteina eterogenea che questi prodotti rivestono per l'organismo. I tentativi di depurare la levurina non hanno dato finora risultati molto soddisfacenti, come per le tricofitine; da queste ricerche si potrà forse in avvenire avere la chiave per risolvere il problema che stiamo discutendo.

Come ultima ipotesi che valga a spiegare la frequenza con cui la levurina può suscitare reazioni positive in individui sani, non ci pare fuori di luogo accennare all'eventualità che anche il semplice saprofitismo (commensalismo) di questi funghi lieviti possa determinare fatti di sensibilizzazione verso i loro prodotti negli individui portatori. Non disponiamo ancora di studi clinici e sperimentali esaurienti che valgano a suffragare questa nostra semplice ipotesi; nè sappiamo ancora con certezza, non ostante le numerose ricerche fatte in proposito, se ed in quale percentuale esistano individui portatori di lieviti e specialmente di quei funghi lievito che hanno particolare interesse in patologia umana come sostenitori di diverse forme morbose.

E' a tutti noto che in tal campo i pareri sono molto discordi, sebbene si ritenga ormai dai più che funghi lievitiformi patogeni siano frequentemente ritrovabili sulla cute o sulle mucose sane in vita saprofitaria.

Reperti positivi sono infatti riportati nelle feci di individui sani da molti autori: da ASHFORD in percentuale del 3%, da DOLD (1917) in percentuale del 7,5%, da ANDERSON (1917) e da CASTELLANI (1920) e infine da WACHOWIAK e collaboratori che su 100 campioni di feci esaminate hanno avuto reperto positivo in 6; anche BENHAM e HOPKINS hanno isolato, nell'80% dei casi studiati, dei lieviti apatogeni, mentre soltanto nel 18% hanno potuto ottenere la *Mycotorula albicans*.

GREENBAUM e KLAUDER (1922) hanno trovato che circa il 23% degli individui sani alberga sulla cute dei funghi che però non sono dei lieviti asporigeni del tipo della *Mycotorula albicans*; e anche BENHAM e HOPKINS (1923), WACHOWIAK e collaboratori (1929) e WHITE CLEVELAND (1927) non hanno mai potuto isolare dalla cute sana lieviti patogeni, ma solo dei comuni lieviti saprofiti identificati ora come *Cryptococcus*, ora come *Mycoderma*.

Miceti di tipo lievito sono stati poi ritrovati frequentemente sulle mucose e specialmente su quella buccale e faringea di individui sani; così nei riguardi della *Mycotorula albicans*, che in questa sede riveste una certa importanza, BENHAM ed HOPKINS su 100 soggetti sani esaminati allo scopo hanno potuto isolarla da 18; EPSTEIN (1924) da uno studio abbastanza esteso su bambini normali ha concluso che il 54% di quelli di 2—6 settimane di vita, il 46,5% di quelli di 6 settimane-1 anno ed il 38% di 1—6 anni, albergano in gola la *Mycotorula albicans*; TANNER, LAMPERT E. N. e LAMPERT M. (1927) hanno coltivato dei lieviti dalla gola di 100 studenti con anamnesi negativa circa attuali angine od altre affezioni dell'apparato respiratorio su 1002 presi in studio; HALER (1932) ha isolato delle monilie dalla gola di bimbi normali in percentuale del 20%; FISCHER e ARNOLD

(1936), che hanno studiato i funghi presenti nella gola e sulla lingua di 76 individui normali di cui 28 adulti e 48 bambini, hanno trovato che il 75 % degli adulti ed il 52 % dei bambini albergano lieviti asporigeni nelle loro vie aeree superiori e che di questi adulti circa il 46 % e dei bambini il 61,5 % albergano la *Mycotorula albicans*; Todd (1937), che ha esaminato la gola di 1000 individui sani di differente età, sesso, professione etc., ha isolato in 140 casi la *Mycotorula albicans* (14 %) ed in 7 degli altri lieviti asporigeni. In 70 di questi individui il fungo era presente tanto nella cavità orale che in quella faringea; in 31 era solo presente in bocca e in 39 solo in gola; in rapporto al sesso Todd ha trovato che nei maschi il fungo è presente in una percentuale del 9,3 %, mentre per le femmine la percentuale sale invece al 18,2 %.

Per l'insufficienza dei metodi che sono stati seguiti per l'identificazione dei miceti isolati e per le incertezze classificatoriali tuttora esistenti in tal campo, noi non possiamo ancora dare un giudizio unanime su questo punto anche se gli autori hanno ripetutamente fatto ricerche in proposito.

Le ultime ricerche riportate, quelle cioè di Todd, ci paiono le più attendibili perchè condotte su un vasto materiale; esse poi sono state corredate da un accurato studio botanico degli stipiti fungini isolati che ci permette di riconoscere nella specie più frequentemente isolata la *Mycotorula albicans*, il cosidetto „fungo del mughetto". Le ricerche di Todd rivestono per noi un singolare interesse perchè, accanto e parallelamente allo studio del saprofitismo dei lieviti sull'organismo sano, questa autrice ha cercato anche se in tali condizioni il fungo fosse suscettibile di determinare nei portatori delle modificazioni sierologiche. Allo scopo l'Autrice ha ricercato nel siero di 1150 soggetti sani se vi fossero eventualmente presenti delle agglutinine per la *Mycotorula albicans*, ed ha trovato che ben 259 sieri erano dotati di potere agglutinante sulle sospensioni di questo fungo a diluizione variabile tra 1/10 e 1/640. D'altra parte soltanto il 3% di questi sieri agglutinava a titolo di 1/160 o più, mentre i restanti, vale a dire la maggior parte, agglutinavano a titoli molto più bassi. Nei sieri dei maschi le agglutinine erano presenti in una percentuale del 15,7% dei casi, nei sieri delle femmine in una percentuale del 30,4%. Ora, dallo studio comparativo della duplice serie di risultati, Todd ha potuto notare una certa relazione tra gli elevati titoli di agglutinine nei sieri e la presenza della *Mycotorula albicans* nella bocca e nella gola; ed infatti gli 8 casi che agglutinavano ad un tasso di 1/320 e l'unico caso che agglutinava anche ad 1/640 albergavano nella cavità orale e nelle fauci in condizioni di saprofita la *Mycotorula albicans*.

Questa ricerca starebbe a dimostrare che anche *i semplici portatori di miceti lieviti-formi possono presentare delle modificazioni sierologiche specifiche.*

Date queste reazioni positive in soggetti sani il valore diagnostico delle prove allergiche con levurina viene ad essere molto limitato; tale è il parere degli autori più recenti i quali ritengono che il „test" cutaneo con levurina non sia sufficiente a dimostrare in modo assoluto l'esistenza di una infezione attiva da lieviti. Rimane però il fatto dottrinale dell'alto potere allergizzante esercitato sull'ospite da questi funghi, quale si può dimostrare anche in forme cutanee molto superficiali e limitate in estensione; e resta pure dimostrato che l'ipersensibilità stabilitasi in seguito ad un primo contatto dell'organismo vergine col fungo gioca un ruolo di primo piano nella malattia, se un trattamento vaccinante specifico, applicato secondo i canoni della classica desensibilizzazione alla Besredka, esercita, a detta degli autori che hanno studiato l'argomento, un indubbio e quasi costante effetto benefico sulle lesioni.

Molti altri punti dell'allergia da lieviti dovrebbero essere ancora accennati. Tra questi ricordiamo che i *caratteri* relativi alla reazione intradermica da levurina non sono stati ancora esattamente definiti: accanto al tipo papuloso o tubercolinico della reazione,

comparente dopo 24—48 ore, che sembra essere il più frequente, sono stati descritti casi in cui la reazione assumeva carattere urticarioide e compariva invece più precocemente, dopo 10—30 minuti (Grossi e Balog; Staehelein, Jui Wu Mu e van Schouwen; etc.) ed altri ancora in cui le reazioni comparivano tardivamente, dopo 7—12 giorni, e assumevano i caratteri della lesione primaria sensibilizzante (Ravaut ed altri). Ravaut ritiene anzi che solo a queste reazioni tardive debba essere attribuito valore diagnostico: esse peraltro, oltre a Ravaut, furon viste da ben pochi altri ricercatori. Questi stessi caratteri molteplici e svariati può assumere, come si dirà meglio in seguito, la reazione da tricofitina nei tricofiziasici, senza che del fatto sia stata data finora una spiegazione soddisfacente.

Un secondo punto da prendere in considerazione riguarda la *specificità* della prova intradermica da levurina, il che, è ovvio dirlo, ha sommo interesse dal punto di vista pratico. Ma al riguardo, come si può rilevare dai casi che abbiamo fin qui riportati, le opinioni sono discordi, nè è stato ancora condotto uno studio comparativo sufficientemente esteso e vagliato sul quale basare una nostra conclusione.

A noi pare che i clinici abbiano un po' troppo trascurato in passato queste forme di micosi da lieviti, la cui frequenza non indifferente si è andata mano mano affermando in questi ultimi tempi e, purtroppo, solo da parte di autori stranieri; molte di esse, non ostante i perfezionati mezzi diagnostici di cui disponiamo attualmente, vengono ancora oggi indubbiamente misconosciute. Per queste ragioni gli studi clinici su tale argomento sono ancora molto limitati e da essi non possiamo trarre per il nostro studio che delle conclusioni altrettanto scarse ed incomplete, mentre è da essi che, come è avvenuto per l'allergia e l'immunità da dermatofiti, noi dovremmo trarre le argomentazioni più esaurienti e decisive; noi dobbiamo quindi limitarci a dedurle in gran parte dai soli studi sperimentali che al confronto sono stati molto approfonditi, pur rendendoci conto che in un campo così infido come quello dell'allergia e immunità, in cui gioca parte attiva e preponderante l'organismo animale con le sue multiformi e peculiari caratteristiche di reattività, sensibilità etc., le conclusioni che si traggono dagli studi di patologia sperimentale non possono, nè devono avere un valore assoluto, o almeno, senza aver dubbi in proposito, direttamente estensibile ed applicabile all'organismo umano.

* * *

Su quanto siamo venuti esponendo sull'allergia e sull'immunità da lieviti noi dobbiamo fare ancora alcune considerazioni di indole generale.

Zoon, Baumgartner e Smith, Fleischer e Wachowiak, autori questi che già abbiamo citato, Mc Bryde e Thompson (1933), Connor e Mackie (1934) e Martinotti (1936) [1]), isolando dei lieviti dal circolo sanguigno nel corso di affezioni cutanee e mucose, talora anche molto limitate e superficiali, sostenute da questi funghi, hanno dimostrato

[1]) MacBryde e Thompson dal liquido cefalo-rachidiano, dalle urine e dal sangue di un giovane sofferente da 3 anni di una dermatite blastomicetica hanno isolato un ceppo di *Endomyces capsulatus* var. *isabellina*; Connor e Mackie in un caso di moniliasi cutanea studiato in Australia hanno avuto risultato emocolturale positivo per una *M. parapsilosis*; Martinotti nel decorso di un'affezione cutanea da *Cryptococcus ruber* var. *glutinis*. decorrente con manifestazioni cutanee complesse e simili nei loro aspetti clinici alle forme di eritema polimorfo, ha isolato il fungo incriminato dal sangue ed anche in enorme quantità dalle urine e lo ha riscontrato negli organi interni agli esami istopatologici dopo la morte dell' individuo.

con quanta facilità nell'organismo parassitato si possa avere un passaggio in circolo di elementi vivi e virulenti provenienti dalla lesione micosica. Noi non conosciamo ancora tutte le fasi che attraversa l'organismo quando viene in contatto con questi elementi vivi od altrimenti con i loro eso od endoprodotti specifici, nè sappiamo quali siano i meccanismi intimi che in esso si svolgono come reazioni al contatto con queste sostanze eterogenee dannose. Ma noi abbiamo i segni rivelatori di una partecipazione attiva dell'organismo all'infezione in alcune modificazioni istogene ed umorali che esso subisce ed alle quali noi diamo il termine molto generico di allergia. Noi non sappiamo ancora in gran parte fino a qual punto e con quali modalità queste modificazioni influiscono sul decorso della infezione; solo parrebbe a tal riguardo che la massima importanza sia da attribuire alle modificazioni di natura istogena, essendo che le difese umorali non sembrano avere nel campo della patologia micosica da lieviti quella importanza che esse hanno invece indubbiamente nella patologia batterica.

Le prove allergiche cutanee dovrebbero quindi, tenute presenti tutte le molteplici cause di errore, darci da un lato la convalida della diagnosi di affezione da lieviti e dall'altro ci dovrebbero fornire, meglio che non le comuni prove immunitarie e sierologiche, i criteri per giudicare le difese che l'organismo oppone all'infezione.

Molteplici sono, come si è detto, le cause di errore cui si può andare incontro nel valutare le reazioni allergiche individuali, specie poi quando si segua il comune „test" intracutaneo; cause di errore che derivano da un lato dalla aspecificità della reazione, dalla diversa preparazione, concentrazione e natura dell'allergene impiegato e dalla sua primaria tossicità per l'organo cutaneo, e che dall'altro lato dipendono dal fattore individuale „reattività" che ciascuno possiede di grado vario verso ogni prodotto eterogeneo, e che ci è impossibile, almeno allo stato attuale delle conoscenze, esattamente valutare.

Pure con queste limitazioni, dall'insieme delle ricerche si trae il convincimento che i meccanismi istogeni di difesa nel campo della patologia da lieviti asporigeni e sporigeni giochino un ruolo predominante; e risulta pure chiaro, dalla esposizione dei fatti, che essi determinano, più che non l'agente eziologico, e caratterizzano le singole sindromi. Noi abbiamo le forme micosiche generalizzate, manifestantesi per azione di svariate specie fungine che su altri organismi non determinano che forme localizzate ed a decorso benigno.

Nella patologia micosica quindi, tanto in quella da lieviti che in quella riguardante altre specie fungine che studieremo in seguito, si rende molto più evidente quel fenomeno che siamo soliti ad osservare anche nel campo della patologia batterica sia pure in un limitato numero di forme morbose: quello cioè del ruolo principale assunto dall'organismo nella insorgenza e nelle esplicazioni della forma morbosa; il substrato organico influisce mediante quel complesso di fenomeni a cui noi diamo i nomi di recettività primaria, di iperrecettività e di iperresistenza secondarie acquisite al seguito di un primo contatto con l'allergene fungino, o il nome più comprensivo di allergia.

Per essere esaurienti, rileviamo ancora l'estrema varietà con cui i diversi organismi sensibilizzati da un primo contatto micosico rispondono ad un secondo attacco del parassita. Ed infatti si va, attraverso una serie intermedia molto estesa, dai quadri della iperrecettività assoluta a quelli della completa areattività culminante nel quadro della vera immunità completa e duratura. Sul perchè poi i diversi organismi rispondano in modo così diverso alla infezione e sull'intimo rapporto coi fenomeni generali e locali precedenti o susseguenti all'infezione micosica che si stabiliscono nell'individuo sensibile, noi siamo ancora completamente all'oscuro, così come si affermano i fautori della dottrina allergica nel campo della patologia batterica.

APPENDICE

Linfangite epizootica dei solipedi

La natura micosica della linfangite epizootica dei solipedi è ammessa ormai quasi da tutti; l'agente eziologico, descritto inizialmente da Rivolta e Micellone col nome di *Cryptococcus farcinimosus*, è stato classificato in una recente ricerca di Ciferri e Redaelli sotto il binomio di *Histoplasma farcinimosum*.

Bridré e Nègre ànno applicato allo studio della linfangite epizootica il metodo della deviazione del complemento: i sieri dei cavalli linfangitici contengono una sensibilizzatrice attiva sia verso il parassita specifico che verso un lievito; reciprocamente, i sieri antilievito contengono una sensibilizzatrice attiva sia verso il parassita della linfangite che verso ogni lievito. Alle stesse conclusioni sono giunti successivamente Bridré, Nègre e Trouette (1912).

Questo particolare comportamento sierologico ha indotto gli autori citati a classificare tra i lieviti il parassita della linfangite epizootica.

Secondo Boquet e Nègre (1920), gli anticorpi nei sieri dei cavalli linfangitici compaiono dopo 16—23 giorni dalle prime manifestazioni della malattia sperimentale o spontanea; il tasso di anticorpi aumenta col procedere della malattia e persiste dopo la guarigione; la resistenza dell'animale alle reinfezioni procede di pari passo con l'aumento di anticorpi nel siero. La sensibilizzatrice è, per Boquet e Nègre, uno dei testimoni di quelle reazioni multiple dell'organismo che concorrono a crearvi uno stato immunitario. Le prove di sieroagglutinazione all'opposto di quelle di fissazione sono sempre negative (Boquet e Nègre).

A convalidare l'esistenza di una immunità attiva da *Histoplasma farcinimosum* stanno anche i risultati ottenuti da diversi autori che usarono a scopo terapeutico una vaccinoterapia specifica nei cavalli affetti da questa epizoozia.

Boquet e Nègre hanno preparato un vaccino che ha loro permesso di ottenere delle guarigioni nell'81 % dei casi trattati (86 animali); Forgeot (1920) con lo stesso vaccino su 20 cavalli trattati ha ottenuto guarigione nel 65 %. Brocq-Rousseu (1922) con un trattamento vaccinico associato ha guarito 146 (59 %) animali su 246; e ne ha migliorati 38; va aggiunto che gli insuccessi si riferiscono per lo più ad animali vecchi e in condizioni gravi, ed a forme di linfangite con associazioni microbiche. Bardelli (1925) su 32 animali trattati con vaccino ne ha guariti perfettamente 27 (percentuale dell'84,37 %). Alla sieroprofilassi e alla vaccinoprofilassi Boquet e Nègre negano ogni valore pratico, Bardelli ne ritiene invece giustificato un tentativo. Mori (1933) ha guarito alcuni animali linfangitici con iniezioni ripetute di una sostanza (*isopatina antifarcinosa*) ricavata per triturazione dai tessuti animali con lesioni specifiche.

Boquet e Nègre dimostrano con l'esperimento che ad una prima inoculazione di fungo vivo segue, ma non sempre, una lesione che ha tendenza a regredire in modo spontaneo; una seconda inoculazione, a distanza di 22—50 giorni dalla prima, provoca una riaccensione del processo primario e una generalizzazione della malattia; i quadri che si producono ricalcano fedelmente la malattia spontanea (fenomeni di *iperrecettività, allergia ipoergica*) [1]). Il fatto era già stato osservato da alcuni autori precedenti i quali avevano sperimentato una vaccinoterapia della malattia. Era già stato notato infatti da Velu che la pioterapia nei cavalli con linfangite presenta una prima fase

[1]) Questo fenomeno non è strettamente specifico: già Bridré, Nègre e Trouette avevano notato reazioni focali di questo tipo nei cavalli linfangitici sottoposti ad iniezioni terapeutiche di arsenobenzolo (*parallergia?*) e Boquet e Nègre reazioni analoghe iniettando nei cavalli ammalati, anzichè le colture di criptococchi, delle emulsioni di un *Sacch. ellipsoideus* non patogeno o delle colture sterilizzate di bacilli di Preisz-Nocard o anche dei sieri antilievito e anticriptococcico.

negativa in cui si ha un aggravamento di tutti i sintomi, cui succede una seconda fase positiva in cui si ha il miglioramento e la riparazione delle lesioni.

Il decorso stesso della malattia spontanea presenta alternative di aggravamenti e miglioramenti successivi; è lecito pensare, date le risultanze sperimentali sopra accennate, che tutte queste manifestazioni non siano altro che l'effetto di vere reazioni focali provocate da auto-reinoculazioni multiple.

Lo studio più accurato delle reazioni di ipersensibilità (corrispondenti in questo caso a stati di iperrecettività) ha permesso a Boquet e Nègre di mettere in evidenza quanto segue: 1) diminuzione del periodo di incubazione dei noduli consecutivi alle reinoculazioni virulente; 2) graduale aumento di intensità della reazione locale nella sede della reinoculazione; 3) graduale maggior precocità di comparsa della reazione focale.

Negli animali infetti la reazione locale nel punto sede della reinoculazione assume i caratteri di un edema acuto con evoluzione verso l'ascesso, sia che la reinoculazione si faccia con germe vivo che con germe ucciso. Boquet e Nègre pensano che questa reazione locale sia dovuta, data l'atossicità del parassita, ad una disintegrazione del parassita stesso consecutiva all'intervento dei fattori istogeni ed umorali di difesa organica, che si farebbe sempre più rapida nelle successive inoculazioni e che determinerebbe meccanicamente un graduale e sempre più esteso aggravamento dei fatti locali, così da andare dall'edema fino alla necrosi ed alla suppurazione (*equivalenti morfologici dello stato ipoergico*).

Per la reazione focale gli autori pensano che essa sia dovuta alla diffusione delle sostanze tossiche contenute nel fungo, consecutiva alla lisi e alla disintegrazione delle sostanze contenute nel fungo stesso.

A questi quadri di iperrecettività si contrappongono nelle ricerche dei succitati autori i quadri di *iperresistenza* e di *immunità*. L'immunità si può manifestare negli animali sottoposti a successive inoculazioni di parassita solo dopo circa 50 giorni di trattamento e succede a quello stato di iperrecettività di cui sopra abbiamo parlato. Un'immunità paraspecifica, ottenuta con ripetute inoculazioni di lieviti, è apparsa molto precaria.

La memoria di Boquet e Nègre ha il pregio di aver messo bene in evidenza questi stati opposti di iperrecettività e di iperresistenza nella linfangite spontanea e sperimentale; altro pregio è quello di aver messo in rapporto questi fatti con quanto era già noto per opera di Calmette e Guérin nei riguardi della tubercolosi sperimentale dei bovini: potersi cioè ottenere la tubercolizzazione degli animali solo somministrando per via orale ripetute piccole dosi di bacilli virulenti e non con una dose unica e massiva.

Evidenti analogie hanno poi consigliato Boquet e Nègre ad estendere i loro concetti ad altre micosi, come l'actinomicosi: l'actinomicosi, come la linfangite epizootica dei solipedi, sarebbe per questi autori il risultato di inoculazioni multiple ripetentisi in un breve lasso di tempo.

Fenomeni allergici nei cavalli linfangitici sono stati notati anche da Bardelli (1924) il quale da studiato i tre tipi di reazione, locale, focale e generale, che seguono alla introduzione degli allergeni specifici. Bardelli si afferma per la netta specificità di queste reazioni.

Malattia di Darling o istoplasmosi

La malattia di Darling o istoplasmosi è una forma morbosa sistematica dell'apparato reticolo-istiocitario indotta dall'*Histoplasma capsulatum* Darling: la malattia è caratterizzata da epatomegalia e da splenomegalia nei suoi sintomi più salienti ed ha

delle analogie cliniche ed anatomiche molto spiccate con la leishmaniosi viscerale. I pochi casi sino ad ora resi noti (in tutto 11) sono stati per lo più riconosciuti al tavolo anatomico, cosicchè gli studi nel campo dell'allergia e dell'immunità su questo argomento sono nulli.

Un caso singolare di malattia di Darling è stato riportato da Hansmann e Schenken nel 1934. Si trattava di un'infezione cronica ad esito letale da un fungo che Ciferri e Redaelli indentificano come un *Histoplasma capsulatum*, anatomicamente caratterizzata da lesioni papulo-squamose generalizzate a tutta la cute, da lesioni linfoghiandolari e surrenali e da lesioni sclerotiche epato-spleniche. Hansmann e Schenken non avendo ritrovato il parassita, nè lesioni caratteristiche nel fegato e nella milza, hanno escluso che si trattasse nel loro caso di m. di Darling e per la stessa ragione hanno escluso che il fungo fosse un *Histoplasma capsulatum*. Dalle riproduzioni fotografiche riportate pare invece a noi, così come anche a Ciferri e Redaelli, che si trattasse in realtà d'una forma atipica di questa malattia, atipia che poi non è di così alto grado dato che lesioni epatospleniche in realtà erano presenti.

Ciò che ci ha indotti a intrattenerci su questo caso è l'interpretazione che di esso ci ha dato Redaelli (1935): Redaelli pensa che in realtà lesioni epatospleniche specifiche siano esistite nei primi stadi della malattia per quindi regredire e cicatrizzare, sia in funzione della primaria scarsa recettività del soggetto, sia della scarsa virulenza del parassita; il fungo però non è stato totalmente eliminato, ma è andato in seguito localizzandosi nella cute e nei linfonodi per l'istituirsi forse qui di recettività locali istogene secondarie, che hanno permesso il suo esclusivo e continuo sviluppo in questi tessuti con ritmo lento e cronico, in ragione appunto del particolare stato di equilibrio generale e locale che si era andato istituendo. Le lesioni papulari cutanee e le lesioni linfoghiandolari sono da Redaelli, con riferimento a quanto è già noto pei leishmanidi della leishmaniosi viscerale, affezione che ha tanti punti di contatto clinici ed istopatologici con la istoplasmosi di Darling, ritenuti quindi delle manifestazioni particolari insorgenti in soggetto allergico già affetto da una classica forma di istoplasmosi viscerale e denominati senz'altro come „istoplasmidi".

Ma vi sono nella descrizione di Hansmann e Schenken molti elementi che contrastano con questa ingegnosa costruzione: citiamo tra questi la cronicità del processo morboso cutaneo, la presenza del fungo nelle lesioni cutanee stesse, e l'osservazione da questo punto di vista è troppo incompleta perchè da essa si possa trarre una qualche conclusione.

Un altro caso analogo a quello di Hansmann e Schenken e che si presterebbe a considerazioni dello stesso tipo è quello segnalato recentemente da Schultz (1937) in Germania in un soggetto proveniente dall'isola di Giava: anche quì i fenomeni epato-splenomegalici erano molto lievi mentre il processo appariva come un blastoma dei surreni con manifestazioni diffuse a tipo di „idi" nelle mucose (particolarmente in quella boccale).

Non ci nascondiamo però che lo studio sperimentale di questa malattia, dato il suo carattere sistemico e la sua elettività particolare pel S.R.I. possa portare notevoli contributi sui problemi dell'allergia micosica ed anche su problemi d'indole generale atti a dimostrare l'influenza che il S.R.I., ed indubbiamente un'influenza deve essere ammessa data l'ampia estensione di detto sistema e la larga parte che esso prende in molteplici funzioni organiche, sui caratteri e sulle manifestazioni dell'allergia.

Bibliografia

Anderson H. W., Jour. Inf. Dis., **21**, 341, (1917). — Ashford B. K., Jour. Am. Med. Ass., **64**, 810, (1915); ib., **64**, 1893, (1915); Am. Jour. Med. Sci., **151**, 520, (1916); Mackenzie a. Christian, Oxford University Press, (1920); Am. Jour. Trop. Med., **2**, 139, (1922); ib., **8**, 507, (1928). — Bailey R. e Goldman L., Arch. Derm. a. Syph., **29**, 564, (1934). — Balestrieri F., Riv. Pat. Clin. Tuberc., **10**, (4), 229, (1936). — Balog P. e Grossi G., Arch. Derm. u. Syph., **157**, 549, (1929). — Balzer F., Gougerot H. e Burnier R., Ann. Derm. Syph., V, **3**, 282, (1912). — Bardelli P. C., La Nuova Veterinaria, 1—12, (1924); ib., 1—20, (1925); ib., 1—6, (1926). — Baroni V. e Ceaparu V., C. R. Soc. Biol., **68**, (2), 195, (1911). — Baumgartner E. A. e Smith G. D., Am. Jour. Trop. Med., **6**, 433, (1926). — Benham R. W. e Hopkins A. McH., Arch. Derm. a. Syph., **28**, 532, (1933). — Benham R. W., Arch. Derm. a. Syph., **30**, 385, (1934). — Bernhardt R., Zalewski G. e Burawski J., Arch. Derm. u. Syph., **173**, (1), 78, (1935). — Beurmann L. de, Gougerot H. e Vaucher, Rev. Méd., **30**, 937, (1910). — Biberstein H. e Epstein S., Arch. Derm. u. Syph., **165**, 716, (1932). — Bloch B., Brit. Jour. Derm. Syph., **42**, (12), 569, (1930). — Boquet A. e Nègre L., Masson, Parigi (1920), 139 pp. — Bovaird D., Jour. Am. Med. Ass., **77**, 753, (1921). — Bridré J. e Nègre L., C. R. Acad. Sci., 18 aprile (1910). — Bridré J., Nègre L. e Trouette G., Ann. Inst. Pasteur, **26**, (9), 701, (1912); Bull. Soc. Path. Exot., **4**, 380, (1911). — Brocq-Rousseu D., Bull. Acad. Vét. France, **3** 150, (1930). — Brocq-Rousseu D., Guilliermond A. e Cilleuls L. des, Ann. Parasitol. Hum. Comp., **5**, 48, (1927). — Buschke A., Samml. Klin. Vortr. N. F. Chirurg. **64**, 1081, (1898). — Busse O., Arch. Path. Anat. Phys. (Virchow), **140**, 23, (1895); ib., **144**, 360, (1896). — Canelli A. F., Boll. Sez. It. Soc. Intern. Microbiol., **2**, 393, (1930). — Carlini, Arch. It. Derm. Sif. Vener., **8**, (6), (1932). — Casagrandi O., Ann. Ig. Sperim., **9**, 141, (1899). — Castellani A., Jour. Trop. Med. Hyg., **23**, 101—119—133, (1920). — Castellani A. e Jacono I., Jour. Trop. Med. Hyg., **36**, 297, (1933); Giorn. It. Clin. Trop., **1**, 131, (1937). — Castellani A. e Low G. C., Jour. Trop. Med. Hyg., **16**, 33, (1913). — Cavallero C. Boll. Sez. It. Soc. Intern. Microbiol., **9**, (7), 242, (1937); ib., **9**, (8), 257, (1937); ib., **9**, (8), 262, (1937). — Charrin A., Sem. Méd., **15**, 247, (1895). — Charrin A. e Ostrowsky E., C. R. Acad. Sci., **120**, 1234, (1895); C. R. Soc. Biol., **48**, (3), 743–744, (1896). — Chiale G. F., Giorn. It. Derm. Sif., **78**, 771, (1937). — Chiari H., Arch. Derm. u. Syph., **162**, 422, (1930). — Ciarrocchi L., Giorn. It. Derm. Sif., **74**, 415, (1933). — Ciferri R. e Redaelli P., Atti Ist. Bot. Univers. Pavia ,(serie IV), **6**, 247, (1935). — Conant N. F. e Martin D. S., Am. Jour. Trop. Med. Hyg., **17**, (4), 533, (1937). — Concetti L., Arch. Méd. Enf., **3**, 449—517—590, (1900). — Connor I. J., Med. Jour. Australia, **20**, 312, (1933). — Connor I. J. e McKie M., Med. Jour. Australia, **21**, (2), 52, (1934). — Cortella E., Arch. It. Derm. Sif. Venereol., **9**, (2), (1933). — Darget-Damade e Boileau, Jour. Urol., **33**, (2), 164, (1931). — Dold H., China Med. Jour., **31**, 387, (1917). — Dowling G. B., Brit. Jour. Derm. Syph., **42**, 562, (1930). — Downing J. G. e Hazard J. B., Arch. Derm. a. Syph., **31**, (5), 636, (1935). — Duarte J. G., Brasil Med., **41**, 131, (1927). — Dulaney, Jour. Immunol., **19**, 357, (1930). — Engelhardt W., Arch. Derm. u. Syph., **146**, 313, (1924); Derm. Wochs., **85**, 1337, (1927). — Engelhardt W. e Brackertz W., Derm. Wochs., **82**, 153, (1926); ib., **82**, 357, (1926). — Epstein B., Jahrb. Krankh., **104**, 129, (1924). — Ernst P., Arch. Path. Anat. Phys. (Virchow), **137**, 486, (1894). — Etchevarne C. e Negroni P., Rev. Argent. Dermosifilol., **16**, 447, (1932). — Falchi G., Boll. Soc. Med. Chir. Pavia, N.S. **1**, (5), (1926); Arch. Derm. u. Syph., **152**, 427, (1926). — Farah N., Jour. Trop. Med. Hyg., **26**, 1, (1923). — Farina S., Atti Sez. Pugliese Soc. It. Derm. Sif., (1929). — Favre e Ota M., C. R. Soc. Biol., **88**, 222, (1923). — Fineman B. C., Jour. Inf. Dis., **28**, 185, (1921). — Fischer C. V. e Arnold L., Ill. Med. a Dent. Monog., **1**, (3), (1936). — Fittipaldi C. e Scala V., Pathologica, **21**, 296, (1929); Boll. Sez. It. Soc. Intern. Microbiol., 104, (1929). — Fleischer M. S. e Wachowiak M., Am. Jour. Trop. Med., **3**, 59, (1923); Arch. Derm. a. Syph., **11**, 756, (1925). — Flu P. C. e Woensdreght M. M. G., Meded. Burgerl. Geneesk. Dienst Nederl. Indië, **6**, 1, (1918). — Forgeot, Recueil Méd.-Vét., 489, (1920). — Fraccari B., Arch. Ist. Bioch. Ital., (2), (1935). — Freeman W. e Weidman F. D., Arch. Neur. Psych., **9**, 589, (1923). — Frost K., Sutherland-Campbell H. e Plunkett O. A., Arch. Derm. a. Syph., **20**, 811, (1929). — Gilchrist T. C., Johns Hopkins Hosp. Rept., **1**, 269, (1896). — Gilchrist T. C. e Stokes W. R., Bull. Johns Hopkins Hosp., **7**, 129, (1896); Jour. Exper. Med., **3**, 53,

(1898). — Gomes J. M., Bull. Soc. Med. Cirurg. São Paulo, **3**, 42, (1920). — Greenbaum S. S.e Klauder J. V., Arch. Derm.a. Syph., **5**, 332, (1922). — Grossi G. e Balog P., C. R. Congr. Internat. Méd. Trop. Hyg. Cairo, **2**, 499, (1928); Jour. Trop. Med. Hyg., **32**, 253, (1929). — Grschebin S. N., Derm. Wochs., **85**, 1049, (1927). — Grschebin S. N. e Maschkilleison L. N., Derm. Wochs., **82**, 780—881, (1926). — Guggenheim R., Arch. Derm. u. Syph., **142**, 305, (1923). — Hagiwara S., Jap. Zeitschr. Derm. Urol., **22**, 941, (1922). — Haler D. H., Brit. Jour. Derm. Syph., **43**, 343, (1931); Brit. Med. Jour., **1**, 1052—1053, (1932); Brit. Med. Jour., **2**, 122, (1932). — Hannibal E. A. e Boyd M. F., Am. Jour. Trop. Med., **1**, 165, (1921). — Hansmann G. H. e Schenken J. R., Amer. Jour. Path., **10**, (6), 731, (1934). — Heubner O., Deutsch. Med. Wochs., **29**, 581—604, (1903). — Hewitt J. A. e Famulener L. W., Proc. N.Y. Path. Soc., N.S., **23**, (1923). — Hirano Ch., Jap. Jour. Exper. Med., **8**, 495, (1930). — Hoffstadt R. E. e Lingenfelter J. S., Am. Jour. Trop. Med., **9**, 461. (1929). — Hopkins J. G., Arch. Derm. a. Syph., **25**, 599, (1932) — Jacono I., Riforma med., **42**, 1061, (1916); La Nuovissima, Napoli (1927), 246 pp. — Jaubert A. e Goy, C. R. Soc. Biol., **89**, 460, (1923). — Joekes Th. e. Simpson R. H., Lancet, **2**, 108, (1923). — Kedeny D., Derm. Wochs., **95**, (4), (1933). — Kerr Ph. S., Pascher F. e Sulzberger M. B., Jour. Allergy, **5**, (3), 288, (1934). — Kessel J. F. e Holtzwart F., Am. Jour. Trop. Med., **40**, (4), 467, (1935). — Kesten H. D. e Mott E., Jour. Inf. Dis., **50**, (5—6), 459, (1932). — Kohlbrugge J. H. F., Nederl. Tijdschr. Geneesk., **372**, 881, (1901). — Kurotchkin T. J. e Lim. C. E., Nat. Med. Jour. China, **16**, 332, (1930); Proc. Soc. Exper. Biol. Med., **29**, 237, (1931); ib., **31**, (3), 332, (1933). — Lim C. E. e Kurotchkin T. J., Nat. Med. Jour. China, **16**, 338, (1930). — Lim C. E., Kurotchkin T. J. e Wu C. J., Nat. Med. Jour. China, **16**, 537, (1930). — Linden A. van den, C. R. Soc. Biol., **95**, 881, (1926). — MacBryde C. M. e Thompson E. I., Arch. Derm.a. Syph., **26**, (1), 49, (1933). — Macfadyen A., Centrbl. Bakt., **30**, (9), 368, (1901). — Mackinnon J. E., VIII° Reun. Soc. Arg. Pat. Reg. Norte, Santiago del Estero, ottobre (1933), p. 176. — Macleod J. M. H., Brit. Jour. Derm. Syph., **42**, 549, (1930); Brit. Med. Jour., **1**, 1119, (1930). — Magalhães O. de, Brasil Med., **28**, 313, (1914); ib., **32**, 185—186, (1918); ib., **41**, 1341—1342, (1927); Mem. Inst. Oswaldo Cruz, **22**, 27, (1929). — Marengo G., Arch. Biol., **3**, 25, (1926); Arch. It. Derm. Sif. Ven., **1**, 464, (1926). — Martin D. S., Jour. Inf. Dis., **57**, 291, (1935). — Martin D. S., Baker R. D. e Conant N. F., Am. Jour. Trop. Med., **16**, (5), 593, (1936). — Martin D. S., Smith D. T. e Durham N. C., Jour. Lab. Clin. Med., **21**, (12), 1289, (1936). — Martinotti L., Arch. It. Derm. Sif. Ven., **12**, (4), (1936). — Maschkilleison L. N., Derm. Wochs., **83**, 1236—1271, (1926). — Massee J. C. e Rooney J. S., Jour. Am. Ned. Assoc., **94**, 1650, (1930). — Mazzanti C., Giorn. It. Derm. Sif., **77**, (3), 363, (1936). — Mellon R. R., Jour. Bact., **11**, 419, (1926). — Meriin J. A., Arch. Derm. u. Syph., **162**, (2), 300, (1931); ib., **166**, (3), 722, (1932). — Michel C., Am. Jour. Med. Sci., **154** 177, (1917); Jour. Inf. Dis., **22**, (1), 53, (1918). — Montpellier J. e Catanei A., Ann. Derm. Syph., VI, **8**, 626, (1927). — Mori N., La Clinica Veterinaria, (11—12), 1, (1918). — Muende I., Brit. Jour. Derm. Syph., **43**, 3, (1931). — Müller H., Essed W. F. R. e Hazebroek F. E. A., Geneesk. Tijdschr. Nederl. Indië, **51**, (77), 3259, (1937). — Nègre L. e Boquet A., Ann. Inst. Pasteur, **32**, (5), 215, (1918); ib., **21**, (1907). — Negroni P. Rev. Soc. Argent. Biol., **7**, 320, (1931); C. R. Soc. Biol., **108**, 374, (1931); C. R. Soc. Biol., **113**, 476, (1933); ib., **114**, 709, (1933); ib., **115**, 342, (1934); Rev. Sud-Amér. Méd. Chir., **5**, (2), 65, (1934); Rev. Inst. Bacter. Bs Ayres, **7**, (3), 386, (1936). — Neuber E., Arch. Derm. u. Syph., **149**, 182, (1925). — Ninni C. e Fittipaldi C., Bull. Sez. It. Soc. Intern. Microbiol., **6**, (12), 414, (1934).; Giorn. Batter. Immunol., **14**, (4), 941, (1935). — Niño F. L. e Perez B., Reun. Soc. Argent. Patol. Reg. Norte, Tucumán **7**, 413, (1932). — Ota M. e Masuda R., Derm. Wochs., **91**, 1521, (1930). — Owen C. R., Anderson M. B. e Henrici A. T., Mycopathologia, **1**, (1), (1938). — Parise N., Riforma Med., **39**, 241, (1923). — Pierini L. E. e Negroni P., Rev. Argent. Dermatosifil., **18**, (1), 38, (1934). — Pont M. del, Anal. Med. Argent., marzo-aprile (1906), 17 pp. — Radaeli A., XXIV° Riun. Soc. It. Derm. Sif.; Giorn. It. Derm. Sif., **69**, 913, (1928). — Ramel E., Rev. Méd. Suisse Romande, (5), (1925); Verhand. Deutsch. Derm. Gesell., XIV° Congr., (1925); Arch. Derm. u. Syph., **148**, 218, (1925); ib., **151**, 148, (1926). — Rappaport B. Z. e Kaplan B., Arch. Path. Lab. Med., **1**, 720, (1926). — Ravaut P., Presse Méd., (104), 1787, (1930). — Ravaut P. e Hesse D., Bull. Soc. Franç. Derm. Syph., 13 marzo (1930). — Ravaut P. e Civatte, Bull. Soc. Franc. Derm. Syph., 13 marzo (1930). — Ravaut P. e Rabeau H., Presse Méd., (91), 443, (1928); Réun. Derm. Lyon, 27 gennaio (1929);

Presse Méd., (23), 372, (1929); ib., (39), 1925, (1932). — Ravaut P., Rabeau H., Longhin e Koang, Bull. Soc. Franç. Derm. Syph., 8 maggio (1930). — Ravaut P., Rabeau H., Longhin e Sloimovici, Bull. Soc. Franç. Derm. Syph., (6), 13 giugno (1929). — Rebaudi U., Arch. It. Derm. Sif. Vener., **1**, 10, (1925). — Redaelli P., Boll. Ist. Sier. Mil., **3**, 157, (1926); Riv. Biol., **13**, 171, (1931); Giorn. It. Derm. Sif., (2), (1935); Rassegna Clin.-Scient., **14**, (10), (1936); Atti VI° congr. Naz. Microbiol., Milano (1937), p. 53—90. — Redaelli P. e Ciferri R., Jour. Trop. Med. Hyg., **37**, 280, (1934). — Redi R., Atti R. Acad. Fisiocrit. Siena X, **5**, 43, (1930). — Rizzoli R., Arch. It. Derm. Sif. Vener., **7**, 284, (1931). — Robinson L. B. e Moss M. C., Arch. Derm. a. Syph., **25**, 644, (1932). — Rockwood E. M. e. Greenwood A. M., Arch. Derm. a. Syph., **29**, 574, (1934). — Roger H., C. R. Soc. Biol. **48**, 728, (1896); Bull. Méd., **55**, 657, (1896). — Sanfelice F., Centralbl. Bakt., **20**, 219, (1896); Zeitschr. Hyg., **21**, 32—390, (1896). — Sanfilippo E., Ann. Clin. Med. Med. Sperim., **14**, 441, (1924). — Sartory A. e Lasseur Ph., C. R. Soc. Biol., **78**, 48, (1915); Bull. Sci. Pharmacol., **23**, 151, (1916). — Sartory A. e Moinson L., C. R. Acad. Sci., **174**, 77, (1922). — Sartory A., Sartory R., Meyer J. e Charles, Ann. Myc., **29**, 325, (1931). — Schultz A., Verh. deutsch. Pathol. Gesell., 30. Tag., 483, (1937). — Schultz F. W., Jour. Am. Med. Assoc., **105**, (9), 650, (1935). — Schmorl G., Centralbl. Bakt., **7**, 329, (1890). — Segre G. V., Giorn. Batter. Immunol., 352, (1928). — Shapiro L. L. e Neal J. B., Arch. Neur. Psych., **13**, 174, (1925). — Smith L. W., Philippine Jour. Sci. **29**, 447, (1924). — Staehelin A., Jui-Wu-Mu e Schouwen M. van, Arch. Derm. u. Syph., **165**, 294, (1932). — Stein, Arch. Derm. u. Syph., **120**, (4), 889, (1914). — Stickel J., Derm. Wochs., **72**, 257, (1921). — Stober A. M., Arch. Intern. Med., **13**, 509, (1914). — Stoddard J. L. e Cutler E. C., Rockefeller Inst. Med. Res. Monog., **6**, 1, (1916). — Suarelli Gst., Bull. Soc. Path. Exot., **11**, 820, (1919). — Talice R. V. e Mackinnon J. E., Arch. Uruguayos Med Cirúrg. Especialidades, **3**, 177, (1933). — Tanner F. W., Lampert E. N. e Lampert M., Centralbl. Bakt., I, **103**, 94, (1927). — Tarchini P., Giorn. It. Derm. Sif., **67**, 263, (1926). — Tarchini P. e Mastrocola M., Giorn. It. Derm. Sif., **69**, 934, (1928). — Todd R. L., Am. Jour. Hyg., **25**, (2), 212, (1937). — Urbach E. e Zach F., Arch. Derm. u. Syph., **162**, 401, (1930). — Velu H., Bull. Soc. Centr. Méd. Vét., 179, (1918); ib., 195, (1917); Rev. Gén. Méd. Vét., 1—54, (1919). — Wachowiak M., Stryker G. V., Marr J., Bock H. e Fleischer M. S., Arch. Derm. a. Syph., **19**, 713, (1929). — Weiss Ch. e Landrón F., Am. Jour. Trop. Med., **9**, 83—87, (1929). — White Cl., New York State Jour. Med., **27**, 1116, (1927); Arch. Derm. a. Syph., **18**, 429, (1928). — Wood E. J., Am. Jour. Med. Sci., **169**, 28, (1925). — Zeisler E. P., Arch. Derm.a. Syph., **15**, 171, (1927). — Zoon J. J., Derm. Zeitschr., **58**, 356, (1930); ib., **61**, 232, (1931).

The Classification of Actinomycetes at the 3rd International Congress of Microbiology

(New-York, September 2—9, 1939)

by

Elio Baldacci.

(*Dal Laboratorio crittogamico di Pavia*)

(15.XII.1939.)

In the abstracts of Communications of the third Congress of Microbiology in New York, the summaries of six works (1) regarding the classifications of Actinomycetes and a work regarding the etiology of Actinomycosis from bacteriological viewpoint have been published (2). A short analysis of these works seems useful to us to recapitulate the purposes and the results of these researches to which we have contributed for a time(3)

A common feature of all these works is that the generic nomenclature for these microrganisms is entirely abandoned. The discussion is therefore resolved about the opportunity of grouping or not these microrganisms into one or more genera, and it is ascertained that their morphologic, cultural and pathogenic characteristics are such as to make the subdivision into many genera justified and necessary. As a corollary of this an almost complete agreement follows on the diagnoses of *G. Actinomyces*. In it are included the species producing spores (conidia) in an aerial mycelium distinct from vegetative mycelium. Baldacci proved the logical necessity of such a diagnosis arising from the critical exam. Only Naeslund insists, though only incidentally, for the *Nocardia* generic nomenclature, which, on the contrary, is to be considered a synonym „pro parte" of *Actinomyces*. Also the genus *Proactinomyces* Jensen (1931) for the non-forming spores, aerobic filamentous species in cultures, in which a fragmentation of mycelium is found in bacteria-like segments, is almost generally accepted.

The problem of anaerobic Actinomycetes, under which term various species are included of difficult culture, effected only in conditions of anaerobiosis, is less discussed. But, as Puntoni points out, the anaerobiotic characteristic is not the only peculiarity and perhaps it is the least important, though the most apparent. Almost all the AA. acknowledge the morphologic and cultural individuality that differentiates them clearly from the others but their classification into one or more genera is still discussed. Negroni gives some experimental results to this purpose, but, as far as we know, he has not yet dealt with the matter of nomenclature. As we have stated (Baldacci) there are three generic names: *Actinobacterium* Haass, *Cohnistreptothrix* Pinoy and *Brevistreptothrix* Lignières suggested for such microrganisms, two of which, at least, are synonyms (*Actinobacterium* = *Brevistreptothrix*). As to *Cohnistreptothrix*, it has been successively used with a different meaning from that formerly suggested by Pinoy. The identity of anaerobiotic Actinomycetes with *Corynebacterium* has met no approval; nor does it seem maintainable to us, at present. In our opinion it is necessary, on the contrary, to fix one's attention on the species of *Leptothrichia* (= *Leptothrix*) described in pathologic cases, for a careful revision, which we are doing at present.

Finally no A. has expressed his opinion about the *Actinobacillus, Fusiformis, Pfeifferella, Erysipelothrix, Leptothrichia,* species which however are necessarily included in the Actinomycetales.

Also the problem of species, which, in our opinion has a very great importance for the study of these microrganisms, was equally undiscussed. In fact in some species, no morphologic and cultural characteristics were found for the only fact that they were named only after pathologic findings (*A. bovis*; *A. hominis*; *Streptothrix Foersteri*) and are to be abandoned. The known characteristics of other species are too summarized short to permit a reliable diagnosis, so that no further isolation appears besides the original one (*A. luteo-roseus*; *Nocardia Rivieri*). These species too are to be abandoned by right, as they are by fact. Finally of other species among those above described, a careful revision is necessary in order to fix the characteristics and to draw a list of the synonym species. This work was a special object of our researches.

Only two arrangements of classification of ray-fungi have been presented at the Congress. Krassilnikov divides them into two families, but the Actinomycetaceae family does not seem to us to be omogenous from the union of four genera as: *Actinomyces, Proactinomyces, Mycobacterium, Mycococcus.* We do not see why we have to create a Micromonosporaceae family for the only genus *Micromonospora,* which includes four species in all and that Waksman would like to divide into three groups. The spores-formation approaches these species to the g. *Actinomyces* in a very apparent manner. Waksman forms four families, besides the Micromonosporaceae family which he accepts from Krassilnikov. But the Proactinomycetaceae family is to be considered invalid, because by the same name Lehmann and Neumann created, since 1927, a family including the g. *Mycobacterium* and *Corynebacterium.*

A new arrangement of Actinomycetales has been dealt with by us in a work published on this review shortly before the meeting of the Congress, nor are we acquainted at present with elements that allow us to modify it. In this work we also stated our opinions for a further complete revision of the ray-fungi to which we have been giving our contribution for years.

(1) Naeslund C., On What Grounds Can a Classification of Actinomyces and Allied Organisms be Made?; Krassilnikov N., The Structure, Development and Classification of Actinomycetales; Waksman S. A., On the Classification of Actinomycetes; Erikson D., On the Nomenclature of the Anaerobic Actinomycetes; Negroni P., Estudio sobre los Actinomyces micro-aerofilos; Puntoni V., La Classificazione degli attinomiceti; Abstracts of Communications of Third International Congress for Microbiology, New York, september 2—9, 1939, pp. 26—31. — (2) Naeslund C., Etiology of Actinomycosis among Cattle and Swine from Bacteriological Viewpoint; Abstracts of Communications, ecc. pp. 270—271. — (3) Baldacci E., Introduzione allo studio degli Attinomiceti. Mycopathologia, II, 84—106, (1939); Baldacci E., La conception d'espèces chez les Actinomycetes par rapport a leur classification et a leur determination. Boll. Sez. Italiana Soc. Inter. Microbiologia, V, 3—11, (1937); Baldacci E., Contributo alla sistematica degli Attinomiceti. I. Sull'*Actinomyces bovis* Harz e sull'*A. sulphureus* Gasperini. II. *Actinomyces Bostroemi* Bald. n.sp. III. Rapporti fra l'*Act. carneus* (Rossi Doria) emend. Bald. e il *Proactinomyces asteroides* (Epping.) Bald. con descrizione di due varietà di quest'ultima specie. IV. Sull'*Act. melanosporeus* Krainsky. V-VIII. *Actinomyces albus, A. chromogenus, A. odorifer, A. thermophylus, A. viridis, A. viridochromogenus, A. hominis, A. innominatus.* Atti Ist. Botan. Pavia. **9**, 244—271, 299—314. (1937) **10** 125—160, 321—329 (1938), **11**, 192—231 (1939); and Mycopathologia I, 68—76, (1938); **2** (1939).

Una presunta azione eccitante sui Funghi della pseudosoluzione etilenglicolica del 3—5-dibenzoantracene

per

O. Verona e R. Ciferri.

(*Dall'Istituto di Microbiologia, Facoltà di Agraria, R. Univ. di Firenze e dal Labor. Botanico, Facoltà di Agraria, R. Univ. di Firenze*)

(20.II.1940.)

L'azione oncogena del 3—5-dibenzoantracene (uno dei più attivi principi genetici del cosidetto „cancro da catrame") sugli animali da laboratorio è molto nota ed oggetto di vastissima sperimentazione. L'effetto del 3—5-dibenzoantracene è stato saggiato anche su piante superiori (ancorchè con esito poco soddisfacente) sopratutto da Levine, ma non ci risulta che sia stato sperimentato su piante inferiori.

Ci parve così interessante di sperimentarne l'effetto su Funghi ed Alghe. Dato l'esito delle nostre osservazioni, passiamo alla descrizione delle condizioni di esperienza ed all'esposizione dei risultati, tralasciando completamente quanto si riferisce agli studi sull'effetto cancerigeno su animali e piante superiori.

Il 3—5-dibenzoantracene, insolubile in acqua, è stato impiegato in sospensione etilenglicolica cortesemente preparata, dietro nostra richiesta, dal Prof. M. Gallotti.

Tale sospensione aveva i caratteri di una pseudosoluzione colloidale, apparendo quasi limpida e di colore giallastro alla concentrazione dell'I‰.

La soluzione madre, in fiale chiuse alla lampada, si conservò perfettamente per tutto il periodo in cui si svolsero le esperienze.

Le Crittogame sulle quali fu sperimentato furono Funghi (una Mucoracea: il *Rhizopus nigricans*; un lievito sporigeno: il *Saccharomyces ellipsoideus*; un lievito asporigeno: la *Mycotorula albicans*; un Poliporeo: il *Ganoderma applanatum*; e quattro Ifali: cioè una Demaziacea: l'*Alternaria tenuis* e tre Mucedinacee: il *Verticillium albo-atrum*, l'*Aspergillus niger* e un *Penicillium* sp. („*crustaceum*") — e due Alghe: un'alga autotrofa, la *Chlorella vulgaris* ed una eterotrofa, la *Prototheca portoricensis* var. *trispora*.

Le colture di queste Crittogame furono effettuate in un mezzo liquido costituito da una soluzione minerale saccarosata (ma senza zucchero per la *Chlorella*) della seguente composizione: saccarosio 20; nitrato potassico 10; fosfato bipotassico 1; cloruro di calcio 0.3; solfato di magnesio 0.3; cloruro di sodio 0.1; cloruro ferrico 0.01; acqua 1000. Per i lieviti si usò il decotto di lievito glucosato all'1 %.

Le colture furono incubate a 24°C. per 12—24 giorni; dopodichè si prelevarono i feltri fungini, si lavarono e essicarono a 110°C. per poi determinarne il peso. Nel contempo si osservò l'attività sporificante delle Crittogame, mentre le colture vennero controllate al microscopio onde avvertire la presenza di qualche variazione morfologica o strutturale.

I segni + stanno ad indicare l'attività sporulante delle diverse specie, inclusa l'attività moltiplicativa dei lieviti:

+++++	abbondantissima
++++	molto abbondante
+++	abbondante
++	mediocre
+	scarsa
—	nulla

Risultati delle esperienze

A) — INFLUENZA DELLA PSEUDOSOLUZIONE ETILENGLICOLICA DI 3—5-DIBENZOANTRACENE

1) — *Rhizopus nigricans* (dopo 12 giorni a 24°C.)

Concentrazione del 3—5-dibenzoantracene	Peso della membrana fungina gr.:	Incremento sul testimonio	Incremento scalare	Sporificazione
0 (controllo)	0.374	—	—	++++
1/100.000	0.410	+0.036	+0.036	++++
1/50.000	0.428	+0.046	+0.018	++++
1/10.000	0.446.	+0.072	+0.016	+++
1/5.000	0.464	+0.090	+0.018	++

2) — *Saccharomyces ellipsoideus* (dopo 12 giorni a 24°C.)

Concentrazione del 3—5-dibenzoantracene	Sviluppo
0 (controllo)	+++
1/100.000	+++
1/50.000	+++
1/10.000	+++++
1/5.000	+++++

3) — *Mycotorula albicans* (dopo 12 giorni a 24°C.)

Concentrazione del 3—5-dibenzoantracene	Sviluppo
0 (controllo)	+++
1/100.000	+++
1/50.000	+++
1/10.000	++++
1/5.000	+++++

4) — *Ganoderma applanatum* (dopo 24 giorni a 24°C.)

Concentrazione del 3—5-dibenzoantracene	Peso della membrana fungina gr.:	Incremento sul testimonio	Incremento scalare
0 (controllo)	0.145	—	—
1/100.000	0.165	+0.020	+0.020
1/50.000	0.169	+0.024	+0.004
1/10.000	0.257	+0.112	+0.008
1/5.000	0.294	+0.149	+0.037

5) — *Alternaria tenuis* (dopo 18 giorni a 24°C.)

Concentrazione del 3—5-dibenzoantracene	Peso della membrana fungina gr.:	Incremento sul testimonio	Incremento scalare	Sporificazione
0 (controllo)	0.140	—	—	++++
1/100.000	0.148	+0.008	+0.008	++++
1/50.000	0.176	+0.036	+0.028	++++
1/10.000	0.187	+0.047	+0.011	++++
1/5.000	0.236	+0.096	+0.049	++++

6) — *Verticillium albo-atrum* (dopo 12 giorni a 24°C.)

Concentrazione del 3—5-dibenzoantracene	Peso della membrana fungina gr.:	Incremento sul testimonio	Incremento scalare
0 (controllo)	0.197	—	—
1/100.000	0.206	+0.009	+0.009
1/50.000	0.220	+0.023	+0.014
1/10.000	0.234	+0.037	+0.014
1/5.000	0.248	+0.051	+0.014

7) — *Aspergillus niger* (dopo 12 giorni a 24°C.)

Concentrazione del 3—5-dibenzoantracene	Peso della membrana fungina gr.:	Incremento sul testimonio	Incremento scalare	Sporificazione
0 (controllo)	0.739	—	—	+++++
1/100.000	0.862	+0.123	+0.123	+++++
1/50.000	0.870	+0.131	+0.008	++++
1/10.000	0.883	+0.144	+0.013	+++
1/5.000	0.930	+0.191	+0.047	+

8) — *Penicillium sp.* („*crustaceum*") (dopo 12 giorni a 24°C.)

Concentrazione del 3—5-dibenzoantracene	Peso della membrana fungina gr.:	Incremento sul testimonio	Incremento scalare	Sporificazione
0 (controllo)	0.203	—	—	+++++
1/100.000	0.248	+0.045	+0.045	+++++
1/50.000	0.267	+0.064	+0.019	++++
1/10.000	0.278	+0.075	+0.011	++++
1/5.000	0.287	+0.084	+0.009	+++

9) — *Chlorella vulgaris* (dopo 40 giorni a circa 20°C.)

Concentrazione del 3—5-dibenzoantracene	Sviluppo
0 (controllo).	+++
1/100.000	+++
1/50.000	++
1/10.000	++
1/5.000	+

10) — *Prototheca portoricensis* var. *trispora* (dopo 40 giorni a 20°C. circa)

Concentrazione del 3—5-dibenzoantracene	Sviluppo
0 (controllo).	++++
1/100.000	++++
1/50.000	+++
1/10.000	++
1/5.000	++

Da un primo esame dei risultati ottenuti emerge evidente che l'azione chiaramente eccitante sullo sviluppo delle Crittogame in coltura e l'azione deprimente (od anche nulla) sulla sporificazione si deve ascrivere non al 3—5-dibenzoantracene ma a qualche sostanza solubile presente nella pseudosoluzione e presumibilmente all'etilenglicole.

In considerazione di ciò eseguimmo le seguenti altre esperienze.

B) — Influenza dell'etilenglicole

1) — *Aspergillus niger* (dopo 12 giorni a 24°C.)

Concentrazione dell'etilenglicole	Peso della membrana fungina gr.:	Incremento sul testimonio	Incremento scalare
0 (controllo)	0.285	—	—
1/100.000	0.314	+0.029	+0.029
1/50.000	0.387	+0.102	+0.073
1/10.000	0.410	+0.125	+0.023
1/5.000	0.455	+0.170	+0.045

2) — *Alternaria tenuis* (dopo 12 giorni a 24°C.)

Concentrazione dell'etilenglicole	Peso della membrana fungina gr.:	Incremento sul testimonio	Incremento scalare
0 (controllo)	0.175	—	—
1/100.000	0.193	+0.018	+0.018
1/50.000	0.215	+0.040	+0.022
1/10.000	0.252	+0.077	+0.037
1/5.000	0.260	+0.085	+0.008

3) — *Verticillium albo-atrum* (dopo 12 giorna a 24°C.)

Concentrazione dell'etilenglicole	Peso della membrana fungina gr.:	Incremento sul testimonio	Incremento scalare
0 (controllo)	0.290	—	—
1/100.000	0.306	+0.016	+0.016
1/50.000	0.321	+0.031	+0.015
1/10.000	0.370	+0.080	+0.049
1/5.000	0.394	+0.014	+0.024

Questa seconda serie di esperienze confermò l'ipotesi di attribuire l'azione eccitante sulle colture non al principio oncogeno ma alla presenza dell'etilenglicole. Onde, anche attraverso la comparazione delle due esperienze, ci pare di poter giungere alle seguenti conclusioni:

1) — In linea molto generale e nei limiti delle concentrazioni di etilenglicole impiegato (da 1/100.000 a 1/5.000) l'effetto eccitante aumenta con il crescere della concentrazione, benchè molto irregolarmente specie per una delle concentrazioni intermedie (1/10.000). La massima regolarità si è verificata per il *Verticillium albo-atrum*, mentre il

Penicillium sp. („*crustaceum*") ha dimostrato il suo massimo sviluppo a 1/100.000, decrescendo progressivamente a concentrazioni maggiori. Altrettanto si è notato per le due Alghe.

2) — Pure in linea generale la maggiore sporificazione dei Funghi si è avuta nel testimonio, quindi sempre minore dalla concentrazione di 1/100.000 a quella di 1/5.000. Solo l'*Alternaria tenuis* ha dimostrato un'attività di produzione dei conidi all'incirca costante nel testimonio rispetto alle varie concentrazioni di etilenglicole.

3) — In nessun caso si sono osservate modificazioni o deviazioni della normale struttura del micelio e degli organi di moltiplicazione dei Funghi e delle Alghe, e neppure modificazioni nelle dimensioni degli elementi morfologici sia in presenza di sospensione di 3—5-dibenzoantracene che di soluzione di etilenglicole.

* * *

I risultati ottenuti confermano quanto si poteva supporre nei riguardi dell'azione del 3—5-dibenzoantracene di fronte alle Crittogame prive di un sistema istologico, e quanto era noto circa la utilizzazione dell'etilenglicole da parte di alcuni Batteri.

Antiche osservazioni di Brown (1887) e, successivamente, di Seifert (1895) e di Wisser't Hooft (1925) avevano accertato infatti che alcuni Acetobatteri possono ossidare l'etilenglicole ad acido glicolico:

$$CH_2OH.CH_2OH + O_2 = CH_2OH.COOH + H_2O$$

oppure più profondamente sino ad acido ossalico (Wisser't Hooft), presumibilmente secondo lo schema:

$$CH_2OH.CH_2OH + 2O_2 = COOH.COOH + 2H_2O$$

Oppure ad acetaldeide e quindi ad acido acetico per opera del colibatterio o di un paratifo secondo Graaf e Lefévre (1925):

$$CH_2OH.CH_2OH = CH_3CHO + H_2O$$
$$2CH_3.CHO + O2 = 2CH_3.COOH$$

Grey (1924) coltivando un colibatterio in un mezzo contenente etilenglicole, aveva osservato la produzione di formiato di calcio, di acido acetico, di acido lattico e di alcool etilico mentre De Jong (1926) aveva concluso che, per quanto si poteva presumere, l'etilenglicole viene ossidato da varie specie di microrganismi.

Riassunto

E' stato sperimentato, con esito negativo, l'effetto, su Funghi ed Alghe del 3—5-dibenzoantracene. Una qualche azione eccitante riscontrata devesi attribuire all'etilenglicole nel quale composto la sostanza oncogena si trovava dispersa.

Summary

The effect of the onchogenic compound 3—5-dibenzoanthracene has been tested on fungi and algae with negative results.

A stimulating effect has been attributed (on the base of other tests) to the etylenglycol.

Bibliografia

Banning ,F., Centr. Bl. f. Bakt., II, **8**, 395, 425, 453, 520, 556, (1902) — Brown, A. J., Chem. Soc. Trans., **51**, 638, (1887) — De Jong, L. E., Bijdrage tot de Kennis van het Mineralisatie proces. Delft, 1926 — Graaf, W. C. und Lefèvre, A. J., Bioch. Zeitschr., **155**, 313, (1925) — Grey, E. C., Proc. Roy. Soc., Sez. B., **96**, 156, (1924) — Seifert, W., Dentr. Bl. f. Bakt., II, **3**, 337 e 385, (1897) — Visser 't Hooft, F., Biochemische onderzoekingen over het geslacht *Acetobacter*. Delft, 1925.

Un micete patogeno per l'uomo e per le piante

per

O. Verona.

(*Dall'Istituto di Microbiologia, Facoltà di Agraria, R. Università di Firenze*)

(29.II.1940.)

Nel 1929 L. Maffei descriveva una nuova specie di *Cephalosporium* (*C. Serrae* Maffei) causa di cheratomicosi nell'Uomo.

Il caso venne riscontrato dal Dr. G. M. Serra nella Clinica Oculistica di Parma. Più esattamente il micete si sviluppò in seguito a penetrazione di corpo estraneo nell'occhio di un contadino mentre stava scaricando del fieno.

Lo sviluppo del fungo dette luogo ad un focolaio micotico che, osservato col microscopio corneale di Zeiss—Czapski, si presentava come una massa bianca di aspetto ceroso, rilevata sulla cornea a forma di mandorla, presentante un contorno sinuoso ed irregolare. Lo studio morfocolturale del fungo non consentì il riferimento a specie note del genere *Cephalosporium* onde il micete fu tenuto distinto come specie nuova.

In epoca del tutto recente Van Beyma rivedendo dal punto di vista sistematico alcuni *Verticillium* del gruppo „*dahliae*" prende occasione per riportare *Cephalosporium Serrae* al genere *Verticillium* istituendo *Verticillium Serrae* (Maffei) van Beyma.

Ora, *Vert. Serrae,* rientra, insieme ad altre specie — incluso *Vert. amaranti* Ver. et Cecc. da noi isolato da un caso di tracheomicosi dell'Amaranto — nel gruppo di *Verticillium dahliae*: in un gruppo di miceti, cioè, abbastanza diffuso in Natura e causa di gravi morbi nelle piante superiori.

Siamo in presenza, quindi, di un gruppo di *miceti che si manifestano ad un tempo sicuramente parassiti per l'Uomo e per i vegetali.*

Il fatto, in difetto di osservazioni del genere, ci è parso meritevole di segnalazione; come appare meritevole di studio l'indagine comparativa, dal punto di vista patogenetico, di altre specie del genere o affini e note parassite di piante.

D'altronde, anche una revisione dei vari *Cephalosporium* descritti patogeni par l'Uomo è da ritenersi opportuna in vista di un loro eventualmente più esatto riferimento sistematico.

Lavori citati

Maffei, L., Atti Ist. Bot. R. Univ. Pavia; Ser. IV, **1**, 183, (1929) — Van Beyma, F. H., Journ. of Microb. a. Ser. (Netherlands Society of Microb.); **6**, 34, (1939—40) — Verona, O. e Ceccarelli, A., Phytopathol. Zeitschr., **8**, 4, (1935).

Nueva observacion de granuloma paracoccidioidico en la Republica Argentina. (Forma linfatico-tegumentaria)

Estudio clínico y mycológico [1])

por el

Dr. Flavio L. Niño.

Con lam. I y II.

(*Laboratorio del Instituto de Clínica Quirúrgica, Buenos Aires*)

(12.III.1940.)

En un trabajo de conjunto sobre las llamadas Blastomicosis en nuestro país, recientemente publicado (1), al ocuparme del capítulo pertinente al Granuloma Paracoccidioídico, destacaba la importancia que ésta grave afección adquiere entre nosotros y la necesidad de tenerla presente frente a un diagnóstico diferencial. La multiplicación de los casos y la frecuente confusión de sus formas clínicas con otros procesos mórbidos (sífilis, tuberculosis, leishmaniosis, epiteliomas, etc.), son factores más que suficientes para insistir, una vez más, llamando la atención de los colegas acerca de lo manifestado más arriba. El estudio de ésta nueva observación abona cuanto queda dicho y viene a enriquecer la casuística nacional del Granuloma Paracoccidioídico, haciendo elevar el número de casos estudiados entre nosotros a un total de 17 hasta ahora. En efecto, a las 15 observaciones recopiladas en la publicación ya citada, debemos agregar la de Gunche, Mosto y Lapalucci (2), en el año 1938, y la que estudiaremos en seguida, ya que la observación No. 6 del trabajo de Negroni, Basombrio y Bonfiglioli (3), publicado en el año 1937, corresponde a la observación No 13 de mi trabajo.

Créo que existe un real interés en señalar que casi un 50% de los casos de Granuloma Paracoccidioídico estudiados en el país proceden del Territorio Nacional del Chaco; dato digno de tenerse en cuenta como orientador de un posible diagnóstico de „Blastomicosis", solicitando en seguida las investigaciones pertinentes confirmativas de una tal presunción, y, ya sabemos toda la importancia que adquiere éste diagnóstico cuando se formula precozmente ya que, de ésta precocidad, depende la única posibilidad de curación que en el momento actual de nuestros conocimientos tienen los pacientes que han contraído una afección paracoccidioídica.

Historia clínica resumida:

— J.K., japonés, de 43 años de edad, casado; se dedica desde hace 13 años al cultivo del algodón en la Gobernación del Chaco, en Colónia Vélez Sarsfield, situada a 70 Kilómetros al Norte de Presidencia Roque Saenz Peña. Ingresa al Instituto de Clínica Quirúrgica el 28 de Dic. de 1938 con el diagnóstico de Tuberculosis ganglionar bajo el N° de R.G. 80365, internándose en la Sala I cama 13 con el N° de R.I. 27958. — Fallece el 8 de Marzo de 1939.

Enfermedad actual — Empezó hace 9 meses. Pesaba entonces 47 kilos. Sus primeros síntomas fuéron dolor en la garganta y un poco de tos seca, sin fiebre y sin otra moléstia, al día siguiente de tomar soda helada en un día muy caluroso. Su proceso fué empeorando paulatinamente. Hacia el mes de Julio de 1938 consultó a un médico de Resistencia porque empezaron a aumentar de volúmen los ganglios del cuello; el colega lo somete a un tra-

[1]) Publicado in el No. 127 del Bol. del Inst. de Clínica Quirúrgica. Año. 1939.

tamiento antiluético, empeorando en forma considerable. Ante éste resultado vé a un médico de Corrientes, quien sospechando una Leishmaniosis, le administra inyecciones de Emético y de „Gurcol" (15 y 20 inyecciones, respectivamente), con lo cual consigue una leve mejoría, traducida por disminución del dolor y mayor facilidad en la deglución; todo lo cual hace presumir que ésta disfagia fuéra causada por la existencia de lesiones ulcerosas e infiltrativas de la cavidad bucal. — Desde Corrientes, el enfermo es enviado por el Dr. AMADEY al Dr. NICOLINI de éste Instituto, para su tratamiento. Manifiesta el paciente que las adenopatías empezaron por los ganglios supraclaviculares; se enfermaron luego los carotídeos, los submaxilares, los mentonianos y los axilares.

Ha disminuído algunos kilos de peso, siendo éste, de 32 kilos en la actualidad. Desde hace un mes, temperatura de 37°,5 a 38° todos los días, acompañada con gran pérdida de fuerzas, asténia y adinamia marcada. Tiene dificultades para la deglución y su alimentación es deficiente por ésta circunstancia. Tos con expectoración hemoptoica. — El enfermo concurre por sus propios médios al Instituto acompañado por su Señora.

Antecedentes hereditarios — Padres muertos con afecciones pulmonares agudas y febriles. Siete hermanos sanos.

Antecedentes personales — Afecciones propias de la infancia. Amigdalectomía y extirpación de vegetaciones en el año 1920. Fumador de un paquete de cigarrillos al día. A veces toma bebidas alcohólicas. Casado con Señora sana, no han tenido família.

Manifiesta que tiene „la mala costumbre de mascar cualquier yuyo o palito que encuentra a su alcance".

Estado actual — (Dic. 31 de 1938): Sujeto de raza amarilla, de estatura baja, muy adelgazado, con músculos hipotróficos y escaso panículo adiposo. Esqueleto sin particularidades. Desarrollo piloso normal. Decúbito indiferente. Psiquismo, normal.

Cabeza: Cráneo con aspecto normal. La fácies, es la de un sujeto fatigado. En el cuello, se observan una série de tumoraciones que varían entre el volúmen de un garbanzo y el de una ciruela; algunas de consistencia dura, inmóviles, adheridos a los planos profundos y a la piel; otros, se presentan en diferentes grados de reblandecimiento y hasta fistulizados. La piel que cubre éstas tumoraciones es de color rojo o rojo-violáceo en aquellas que están completamente reblandecidas. Estas tumoraciones que evidentemente asientan en los ganglios linfáticos, se extienden desde los ganglios retro-auriculares que tienen el volúmen de un garbanzo, son duros y dolorosos a la presión; hasta los submentonianos que estan en parte reblandecidos y tienen el volúmen de una nuéz. Los submaxilares, carotídeos y supra-claviculares, alcanzan hasta et volúmen de una ciruela. Sobresalen por su tamaño, tumoraciones situadas a nivel de los ángulos del maxilar inferior cuyo reblandecimiento es tán acentuado que adquieren el aspecto de colecciones seudogomosas. Tumoraciones poco dolorosas a la presión al comienzo de su evolución, se tornan indoloras cuando el reblandecimiento es completo. El pegoteamiento de dos o más ganglios dá a éstas tumoraciones un aspecto alargado, irregular o lobulado. El cuello, en su conjunto presenta el aspecto del cuello „proconsular". Los movimientos laterales y de rotación, se encuentran limitados, dando al conjunto de la extremidad cefálica un aspecto de rigidéz pronunciada, (Véanse la lamina I, figs. 1, 2 y 3).

En la región pre-auricular izquierda, se palpan dos ganglios duros y dolorosos; el de arriba, del tamaño de una arveja; el de abajo, grande como un garbanzo.

No se palpan ganglios occipitales. (Estos aparecieron posteriormente, Véanse los esquemas adjuntos).

En la región axilar derecha, se palpa una voluminosa masa tumoral, de consistencia dura, no movible, adherida a los planos profundos por su base, algo dolorosa, cubierta por piel con aspecto normal; tiene et volúmen de una ciruela.

En la región axilar izquierda, se observa una tumoración procidente, de forma ovoídea, de consistencia blanda, de color rojo-violáceo, indolora, adherida íntimamente a la piel, movible en conjunto; tiene el tamaño de una ciruela chica y ocupa el hueco de la axila (lamina I, fig. 2).

Micro-poliadenopatía inguinal de ambos lados, con ganglios duros, movibles, indoloros, que adquieren tamaños de una arveja a un poroto grande; no parecen participar del mismo proceso ganglionar que hemos visto en los otros territorios.

No se palpan ganglios poplíteos ni epitrocleares. (Estos últimos aparecieron posteriormente. Véanse los esquemas adjuntos).

En la piel del tórax y del abdomen, se observan numerosas manchas lenticulares y acrómicas, cicatrices de otras tantas puntas de fuego que le fuéran practicadas en el Japón.

En la piel del dorso y en la que cubre ambas regiones deltoideas, se observan algunas lesiones aisladas, de aspecto úlcero-costroso, ectimatiforme, con el mismo aspecto evolutivo y presentando una cierta simetría, En la línea média y a la altura de las fosas supra-espinosas, existen dos elementos de forma ovoídea, de contorno irregular, con algo más de 2 ctms. en su diámetro mayor por 1 ctm. en su diámetro menor, cubiertos por una costra gruesa de color rojo-vinoso, bien adherida; a su alrededor, un collarete epidérmico de color blanco, de bordes no desprendidos; un halo inflamatorio angosto rodéa a las lesiones cuya base se presenta más o menos indurada. Retirando las costras, se descubre una superfície ulcerada, granulosa, poco secretante, salvo cuando se ejerce presión por sus bordes, en cuyas circunstancias es posible observar la aparición de pequeñas gotas de pus de color blanco amarillento. La costra se regenera con prontitud. Las otras lesiones cutáneas, que presentan el mismo aspecto morfológico que las precedentes, tienen el tamaño de una arveja y se sitúan a nivel de la fosa supra-espinosa de ambos lados, de las regiones deltoídeas y en la parte externa de la región supraclavicular (lamina I, fig. 2 y 3).

Examen de la cavidad bucal — Dientes en buen estado de conservación; faltan algunos molares y otros estan obturados. Léngua húmeda y ligeramente saburral. En las mucosas yugal y gingival, nada de particular.

En la mucosa que recubre el paladar membranoso, se observa una ulceración plana, de contorno irregular, cubierta por un exudado purulento y con un centímetro de diámetro, más o menos. A su alrededor y en la vecindad, la mucosa presenta una série de puntos rojos y amarillentos del tamaño de una cabeza de alfiler. La úvula, edematosa y con puntilleado rojizo. Ausencia de amigdalas. En la pared posterior de la faringe se observa una mucosa de color rojizo. Ulceración de los pilares del lado derecho. (Véase más adelante el informe del especialista). Sialorréa marcada.

Examen del tórax — Pulmones: nada de particular a la palpación y percución, tanto por delante como por atrás y en ambos costados. A la auscultación, respiración algo ruda en la base del pulmón izquierdo. Excursión respiratoria de 2 traveses de dedo en la inspiración profunda.

Corazón y grandes vasos: Sin particularidades.

Pulso: Ritmico, hipotenso y acelerado, 100′.

Presión arterial: Mm. = 780 milímetros de mercurio; mm. = 500 milímetros de mercurio (Baunmanómetro).

Examen del abdomen — Paredes musculosas que dificultan el examen de los órganos profundos. No duele espontáneamente ni a la presión. Bazo: no se palpa en la inspiración profunda. Hígado: el borde inferior no se palpa por debajo del reborde costal; el borde superior se percute a un través de dedo por debajo de la línea horizontal que pasa por la tetilla derecha. En la fosa ilíaca derecha, en la región apendicular, se palpa un nódulo movible, del tamaño de un garbanzo, duro e indoloro.

Examen del aparato génito-urinario — No se aprecian puntos renales ni ureterales dolorosos. El testículo del lado derecho, aumentado de volúmen, forma una masa con aspecto tumoral, ovoíde. lisa, de consistencia blanda, que existe desde hace 25 años, sin mayores moléstias para el enfermo.

Organos de los sentidos — Nada de particular.

Sistema nervioso — Reflejos cutáneos y tendinosos, normales. Motilidad y sensibilidad, normales.

Diagnostico: El examen clínico de éste paciente me permitió sentar el diagnóstico de Granuloma paracoccidioídico (Blastomicosis), en su forma linfático-tegumentaria, diagnóstico ampliamente corroborado por las investigaciones de laboratorio y exámenes complementarios como veremos a continuación.

Exámenes complementarios:

Examen radiológico de tórax (Dr. Salgado Rueda) — Normal. 1—5/939.

Examen oto-rino-laringológico practicado por el Dr. Tessone *del Servício del* Prof.

Segura (1—13/939) — „Lesión erosiva del paladar que comienza en la unión del paladar blando con el paladar duro u óseo, con predomínio sobre el lado derecho, tomando totalmente la úvula, conservando ésta su forma y dimensiones. Esta nueva lesión se extiende sobre ambos pilares del lado derecho. En la cara interna de ambos carrillos, se observan manchas de color parduzco (insuficiencia suprarrenal?). En la base de la léngua existen tambien lesiones ulcerativas.

La epiglotis, totalmente desaparecida. Los repliegues gloso-epiglóticos infiltrados y ulcerados. Cuerdas vocales, indemnes. Mucosa de los cartílagos aritenoídeos, infiltrada y despulida. En naríz y oído, nada de particular".

Exámenes de sangre:

1—5/939 (Dr. Trelles) — Dosage de úrea en sangre = 0,35 grs. °/₀₀
„ „ glucosa „ = 0,95 „ °/₀₀

Examen citológico (XII—30/938—Dr. Niño):

Hemoglobina (Sahli-Leitz)	76 % = 13,14 grs. %
Glóbulos rojos	4,120,000 × m.m.3
„ blancos	19,600 × m.m.3
Valor globular	0,92

Fórmula leucocitaria:

	%	× m.m.3
Polinucleares basófilos	1—	196
„ eosinófilos	1—	196
Mielocitos neutrófilos	———	———
Metamielocitos neutrófilos	———	———
Polinucleares neutrófilos (Con núcleo en barra)	15—	2940
„ „ (Con núcleo segment.)	72—	14112
Linfocitos	8—	1568
Monocitos	3—	588
	100—	19600

Hematíes: Anisocitosis. Se observan eritrocitos de Jolly.

1—3/939 (Dr. Niño) — Sero-reacción de Wassermann = Negativa.
Sero-reacción de Kahn (Standard) = Negativa.
Grupo = A.

XII—31/938 (Dr. Niño) — Eritrosedimentación (Westergreen):

1a. hora	87
2a. hora	124
Valor médio	74,5
Valor final	142

I—21/939 (Dr. Niño) — Hemocultivo: No se han desarrollado colónias de gérmenes a los 20 días de observación.

Análisis de orina completos:

I— 5/939 (Dr. Trelles) — Normal.
I—12/939 (Dr. Trelles) — Normal.
I—20/939 (Dr. Trelles) — Normal.

I—5/939 D(r. Niño) — Examen de sedimento de orina: En el examen microscópico, se observan regular cantidad de células epiteliales planas. Escasos leucocitos granulosos aislados. Abundantes cilindroídes mucosos. Escasos cristales de fosfatos triples. No se observan elementos renales. No se observan formas del *Paracoccidiodes brasiliensis*.

Examen del producto de punción de las tumoraciones cervicales:

XII—28/938 (Dr. Niño) — Se obtienen 10 c.c. de un pus blanco achocolatado, con aspecto mucoso, sin olor particular, en el cual el examen microscópico muestra la presencia de abundantes formas del *Paracoccidioides brasiliensis*. — Se practican cultivos sobre el médio glucosado de Sabouraud, incubando los tubos a 32° C y a la temperatura ambiente.

III—6/939 (Dr. Niño) — En el examen microscópico del pus obtenido por punción de nuevas adenopatías reblandecidas, se observan abundantes formas del *Paracoccidioides brasiliensis*.

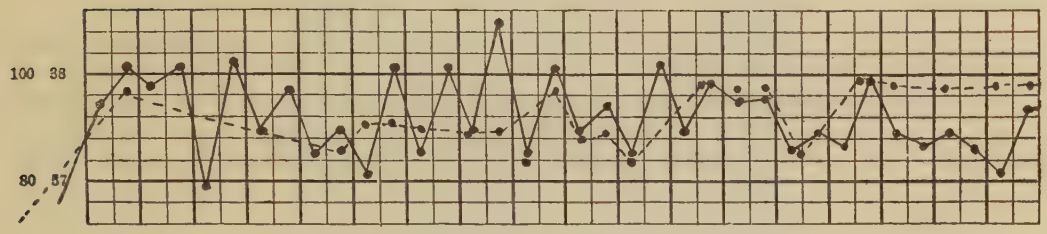


Fig. 1. — Curva térmica y pulso de nuestro enfermo desde el 3 hasta el 20 de Enero de 1939.

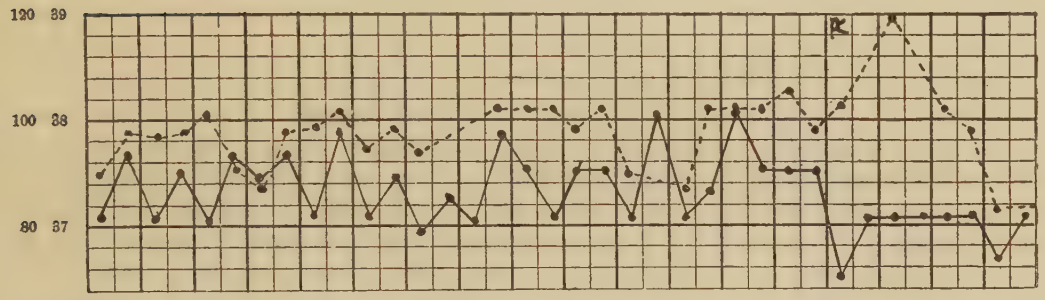


Fig. 2. — Curva térmica y pulso de nuestro enformo comprendida entre el 21 de Enero y el 7 de Febrero de 1939.

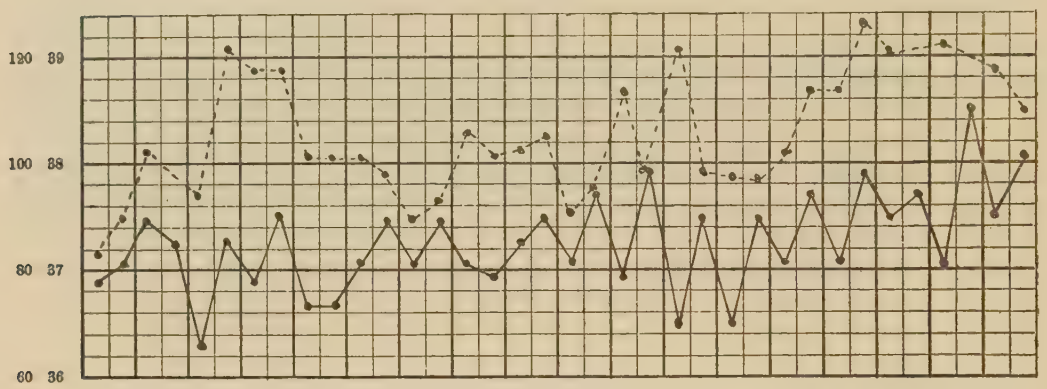


Fig. 3. — Curva térmica y pulso de nuestro enfermo comprendida entre el 8 y el 25 de Febrero de 1939.

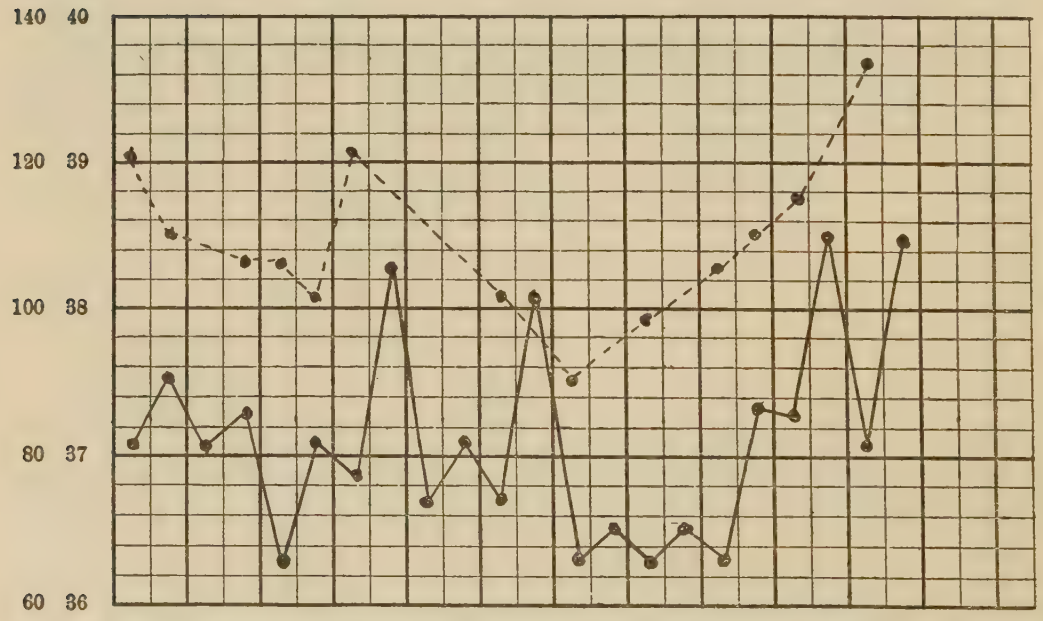


Fig. 4. — Curva térmica y pulso de nuestro enfermo comprendida entre el 26 de Febrero y el 8 de Marzo de 1939.

Fig. 1.

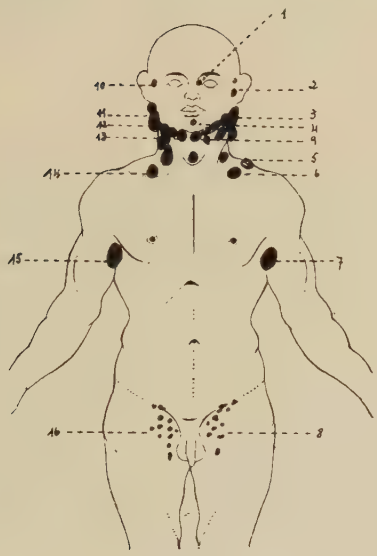


Fig. 2.

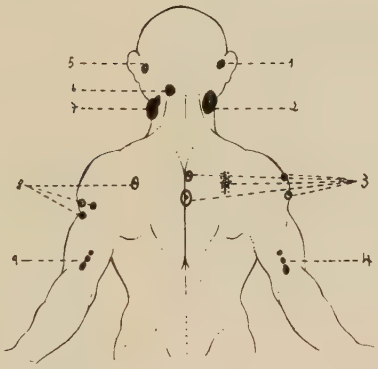


Fig. 3.

Fig. 1. Adenopatías cervicales del lado derecho. En el ángulo del maxilar se observa un voluminoso absceso ganglionar. (Fot. Inst. Clín. Quir.)

Fig. 2, 1) Lesión úlcero-costrosa ectimatiforme en el piel del ángulo interno del ojoizquierdo. 2) Adenopatías pre-auriculares del lado izquierdo. 3) Adenopatías cervicales a nivel del ángulo del maxilar del lado izquierdo. 4) Lesión úlcero-costrosa ectimatiforme en la piel del mentón. 5) Lesion ulcero-costrosa ectimatiforme en la piel de la porción externa de la region de la fosa supra-clavicular del lado izquierdo. 6) Adenopatía supra-clavicular del lado izquierdo. 7) Adenopatía axilar del lado izquierdo. 8) Micro-poliadenia inguinal del lado izquierdo. 9) Adenopatías carotídeas del lado izquierdo. 10) Adenopatía pre-auricular del lado derecho. 11) Adenopatías cervicales a nivel del ángulo del maxilar del lado derecho. 12) Adenopatías submaxilares del lado derecho. 13) Adenopatías carotídeas del lado derecho. 14) Adenopatía supraclavicular del lado derecho. 15) Adenopatía axilar del lado derecho. 16) Micropoli-adenopatía inguinal del lado derecho.

Fig. 3, 1) Adenopatía retro-auricolar del lado derecho. 2) Adenopatía retrocervical del lado derecho. 3) Lesiones úlcero-costrosas ectimatiforme localizadas en la piel de la línea média, en la región escapular y en la región braquial del lado derecho. 4) Adenopatías epitrocleares del lado derecho. 5) Adenopatía retro-auricular del lado izquierdo. 6) Adenopatía occipital del lado Izquierdo. 7) Adenopatía retro- cervical del lado izquierdo. 8) Lesiones úlcero-costrosas ectimatiformes localizadas en la piel de las regiones escapular y braquial del lado izquierdo. 9) Adenopatía epitroclear del lado izquierdo.

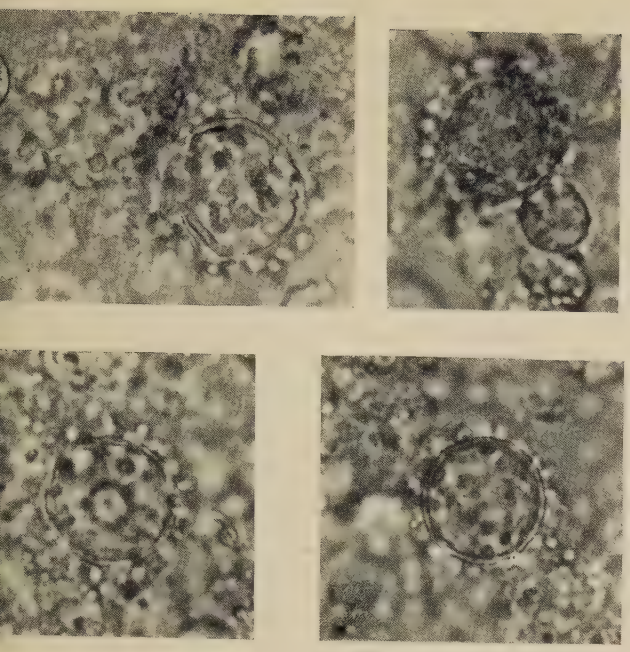


Fig. 1.

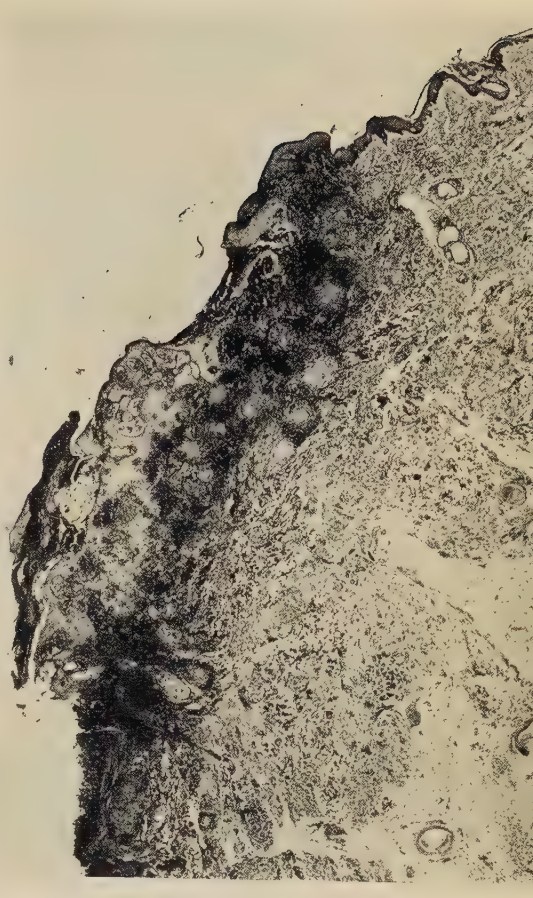


Fig. 2.

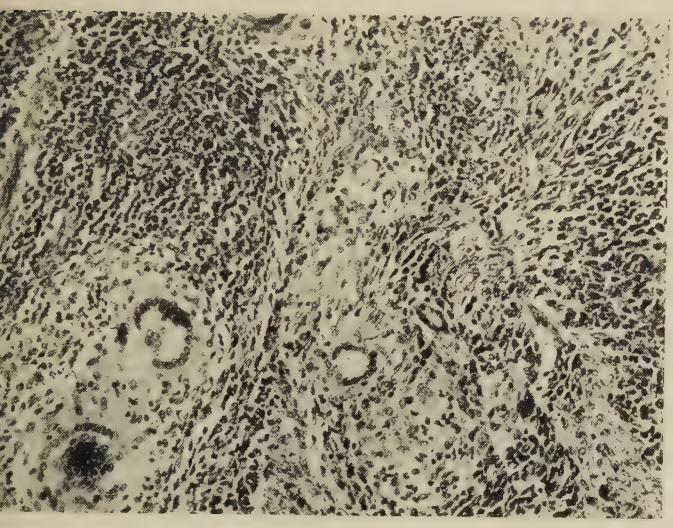


Fig. 3.

Fig. 1. Differentes aspectos morfológicos del *Paracoccidioides brasiliensis* en el pus de las adenopatías reblandecidas; tipica brotación múltiple alrededor en forma de rueda dentada. (Preparado a fresco entre porta y cubre).
Fig. 2. Dermo-epidermítis úlcero-costrosa paracoccidioídica. Vista panorámica de un corte histológico de un nódulo cutáneo. (Coloración con hematoxilina-eosina).
Fig. 3. Lesión ulcero-costrosa ectimatiforme. Dermo-epidermítis hipertrófica ulcerada. Intensa reacción conjuntiva e histiocitaria en el proceso granulomatoso. (Coloracion con hematoxilina-eosina).

Investigaciones culturales:
I—13/939 (Dr. Niño) — En los cultivos incubados a la temperatura ambiente, se han desarrollado colónias del *Paracoccidioides brasiliensis* a los 13 días de observación, a los 24 días y a los 31 días, respectivamente.

Examen de matérias fecales:
I—4/939 (Dr. Niño) — En los exámenes macro y microscópicos, no se observan parásitos intestinales. No se observan formas del *Paracoccidioides brasiliensis.*

Examen de esputos:
I—4/939 (Dr. Niño) — Esputo seroso, muco-purulento, ligeramente teñido por sangre. Grumos de muco-pus nadando en una parte serosa. Sin olor particular.
Examen citológico: se observan escasas células epiteliales planas; escasas células bronquiales; regular cantidad de glóbulos de pus; regular cantida de hematíes normales.
Examen bacteriológico: no se observan bacilos de Koch. Se observan escasos diplococos Gram-positivos y diplo-estreptococos Gram-negativos. Examen micológico: escasas formas del *Paracoccidioides brasiliensis.*

Inoculación al cobayo:
XII—28/938 (Dr. Niño) — Cobayos N° 32 y 33, inoculados por vía intratesticular con pus ganglionar rico en formas del *Paracoccidioides brasiliensis*, desarrolla una orquítis característica que evoluciona hacia el reblandecimiento y la fistulización. En el pus se observan abundantes formas del *P. brasiliensis.* Los retro-cultivos fuéron positivos para el hongo en consideración.

Exámenes histopatológicos:
I—19/939 (Dr. Niño) — Biopsia de reborde de paladar derecho: Granuloma paracoccidioídico.
I—19/939 (Dr. Niño) — Biopsia de epiglótis: Granuloma paracoccidioídico.
I—20/939 (Dr. Niño) — Biopsia de nódulo cutáneo: Dermo-epidermítis hiperplásica, úlcero-costrosa. Granuloma paracoccidioídico.

Evolución:

Pese a la medicación instituída: „Prontosyl" inyectable y por boca; „Yatren" endovenoso; salicilato de sodio endovenoso a altas dósis; radioterápia, y medicación sintomática, las lesiones han seguido su curso progresivo, permaneciendo el enfermo febril durante toda su estadía en el Servício, como puede apreciarse con la lectura de los cuadros térmicos adjuntos.
Aparecieron nuevas adenopatías en cuello y cabeza, que, como las anteriores, evolucionáron hacia el reblandecimiento y la fistulización. Las lesiones cutáneas permaneciéron sin modificación, apareciendo en los últimos tiempos dos nuevos elementos, uno en el ángulo interno del ojo izquierdo y otro en la piel del mentón. Las lesiones mucosas siguiéron su marcha progresiva y destructora en forma inexorable, acentuando la disfagia e imposibilitando la buena alimentación del enfermo. Este, se caquextiza en forma rápida; aparecen signos cutáneos de mortificación por decúbito; retención de orina que obliga al sondaje; tos con expectoración abundante muco-purulenta; intranquilidad e insomnio que hace necesario el uso de la morfina.
Fallece en la noche del 8 de Marcho de 1939.

Autopsia:

Instituto „Telémaco Susini"; Protocolo N° 9931; Inclusión N° 19331. — Autopsia practicada por el Dr. Latienda.
„Cadáver de hombre de raza amarilla, con muy mal estado de nutrición y rigidéz inicial. Presenta pérdidas de sustancia de la piel a nivel de la región submaxilar, cervical superior e inferior izquierda, una de ellas asienta sobre la porción externa de la clavícula. A la evisceración de éstas lesiones emergen gotas de pus amarillento verdoso. Existen tam-

bien otras pérdidas de sustancia análogas a nivel de la cara anterior del antebrazo derecho y en la región axilar izquierda. En ésta última región, asientan sobre paquetes ganglionares que a la sección dan salida a gotas de pus amarillento verdoso.

Léngua, faringe y esófago: nada de particular.

Amigdalas: restos amigdalinos en el fondo de la fosa.

Epiglótis: es asiento de un proceso mutilante, sólo queda la zona de insersión inferior. Se ven con toda claridad las cuerdas vocales.

Cartílagos aritenoídeos: surco interaritenoideo con una série de verrucosidades de coloración blanca lechosa y pequeñas ulceraciones intermédias. La zona que continúa a la base de la epiglótis presenta el mismo aspecto y además puntos capilares de aparente tendencia a la granulación. El proceso se extiende hacia arriba, hacia la base de la léngua.

Gánglios intertraqueobrónquicos: edema y antracosis, aún los peribrónquicos iniciales.

Tiroides: nada de particular.

Pulmón derecho: pulmón sin particularidades en general, salvo a nivel de la zona póstero-inferior donde se presenta despulida y recubierta por una membrana con caracteres fibrinosos, es decir, friable, elástica, blanca amarillenta, con un discreto grado de organización, pues ofrece una relativa resistencia al ser desprendida. El resto del órgano muestra una coloración blanquecina grisácea, con antracosis reticulada y granulosa.

Los bordes y vértice tienen un aspecto soplado. A la palpación: Crepitación disminuída en los lóbulos superior y médio, abolida parcialmente en el inferior; la consistencia está parcialmente aumentada en el lóbulo inferior. A la sección: superfície de color rojo pardo en las zonas correspondientes al lóbulo superior, los brónquios hacen saliencia sobre la misma. La porción correspondiente al lóbulo médio presenta el mismo aspecto con una superfície poco húmeda. Lóbulo inferior: sale sangre oscura de los vasos, superfície policrómica. La mayor parte de las zonas son de color rojizo; otras en forma de nódulos muestran un centro antracósico, con salientes, del tamaño de una avellana a un dátil y a la prueba del agua van al fondo. A la expresión emerge una mayor cantidad de sangre.

De los brónquios posteriores de todos los lóbulos sale abundante pus amarillo verdoso a la expresión.

Pulmón izquierdo: pleura con idénticos caracteres, además existen adherencias sisurales antíguas. El órgano presenta el mismo aspecto que el anterior. A la sección presenta las mismas lesiones observadas en el pulmón opuesto, pero aquí no se hallan tan evolucionadas y son de menor tamaño.

Saco pericárdico: sin particularidades.

Corazón: Disminuído de tamaño. La aorta parece grande en relación al pericardio. Vasos coronarios ligeramente flexuosos. A la Sección: cavidades derechas: sin particularidades; válvulas idem. Cavidades izquierdas: miocardio disminuído de espesor, de color tabaco; columnas carnosas aplastadas a nivel de la punta. Válvula mitral: cuerdas tendinosas engrosadas y acortadas, espesamiento blanco lechoso y difuso; a nivel de la cara auricular de la válvula, a unos 3 milímetros del borde libre, se aprecia una guirnalda de pequeñas verrugas, unas traslúcidas, otras blanquecinas con puntos rojizos.

Hígado: Disminuido de tamaño, de forma conservada, bordes ligeramente cortantes, cápsula sin particularidades. A la sección disposición lobulillar marcada, vena centrolobulillar de color rojo tirando al ladrillo cocido, zona periférica lobulillar ligeramente adelgazada y de color pardo tirando al caoba. El parénquima no hace hérnia.

Vasa aberrantia a nivel de la cara inferior.

Vesícula biliar: con un contenido viscoso verde oscuro.

Vías biliares: permeables.

Bazo: disminuído de tamaño, forma conservada, coloración violácea perlada. A la sección: sale una abundante cantidad de sangre; se aprecia como lesión dominante la preponderancia considerable del estroma. Parénquima de color rojo vinoso tirando a la coloración del ladrillo cocido. Al raspado efectuado con el cuchillo, se obtiene sangre y escasa pulpa.

Se observan focos muy aislados de color rojo oscuro. Folículos blancos visibles.

Estómago, Páncreas y Duodeno: nada de particular.

Intestino y Mesentério: nada de particular.

Aorta tóraco-abdominal: se aprecian placas ateromatosas incipientes, especialmente en la porción inferior.

Vena cava inferior: nada de particular.

Cápsula suprarrenal derecha: nada de particular.

Riñón derecho: Disminuído de tamaño, consistencia algo aumentada. A la sección: el parénquima hace ligera hérnia. Cerca del polo inferior, en contacto con cápsula, aparece un núcleo como grano de arróz de color blanquecino amarillento en forma de una ámplia pirámide de base externa. La cortical se halla disminuída en algunas partes con respecto a la medular. los tubos se presentan de color pardo pardo grisáceo y los glomérulos en forma de radios inyectados y bien visibles. La superfície es húmeda y da una cierta traslucidéz, particularmente en las zonas interlobulares.

Cápsula suprarrenal izquierda: Nada de particular.

Riñón izquierdo: presenta los mismos caracteres que el anterior, exceptuando la lesión nodular.

Vejiga: nada de particular.

Genitales: Vaginal izquierda con un contenido citrino fluído que lleva a la masa testicular correspondiente al tamaño de un huevo de gallina. Parénquima testicular sin particularidades. Próstata: en el centro de la glándula se observan unos pequeños cálculos oscuros, probablementes oxálicos, situados en la proximidad de la desembocadura del veru montanum.

Resto sin particularidades.

Cerebro: Ateroesclerosis y marcado alargamiento de los vasos del polígono de Willis. Congestión de los vasos finos de la sustancia blanca de ambos hemisférios.

NOTA: Adherido a la punta del apéndice cecal se observaba un nódulo de forma esférica y del tamaño de un garbanzo, de color blanco y de consistencia dura.

Diagnóstico anatómico:

„Laringítis úlcero-verrucosa mutilante. Enfisema, bronquítis purulenta, pleuresía fibrinosa secundaria y bronconeumonia a grandes focos aislados de lóbulo inferior de ambos pulmones. Atrofia parda del corazón. Tromboendocardítis crónica productiva mitrosigmoidea. Congestión subcrónica de hígado. Esclerosis y brotes muy aislados de esplenítis subaguda. Nefrítis subaguda y congestión parcial de ambos riñones. Lesión nodular de riñón derecho."

Examen microscopicos del material de autopsia:

(Inclusiones N° 19331 del Instituto „Telémaco Susini". Coloración con hematoxilina-eosina).

Cerebro — Discreta congestión meníngea.

Gánglios linfáticos — Adenítis crónica supurada. Granuloma paracoccidioídico.

Pulmones — Congestión; edema; hepatización gris. Escasos folículos histiocitarios y gigantocelular del tipo por cuerpo extraño, conteniendo algunas de ellas uno o dos elementos esféricos teñidos en color rojo-ladrillo, de cuya periferia se irradia una corona de filamentos con igual afinidad tintórea. Brónquios aplastados y con descamación epitelial. Bronconeumonia.

Rinón — Congestión discreta. Adenoma.

Testículo — La vaginal está reemplazada por tejido fibroso en abundante cantidad.

Nódulo cutáneo ulcerado — Dermo-epidermítis ulcerada. Granuloma paracoccidioídico con zonas de necrosis.

* * *

Estudio micologico:

Caracteres micro-morfológicos del hongo en el producto de los gánglios reblandecidos, en el esputo y en el raspado de las ulceraciones cutáneas y mucosas — Examinando una porción de cualquiera de éstos materiales al microscópio, en preparados frescos entre porta y

cubre, es posible observar una cantidad más o menos grande de elementos parasitarios representados por voluminosos cuerpos esféricos, de forma redondeada o ligeramente ovalada, con membrana de doble contorno bien visible, refringentes, algunos con un contenido granuloso, otros con una o más gotas de grasa de gran refringencia, con volúmenes que oscilan entre 3 y 20 μ de diámetro. La casi totalidad de éstos elementos se presentan libres y aislados; otros, se ven contenidos en el citoplasma de células gigantes; los hay reunidos en pequeñas zoogleas o conjuntos de parásitos con dimensiones uniformes o bien formando cortas cadenas de 3—4 elementos con volúmenes desiguales. No es rara la observación de parásitos con forma esférica de 10—15 μ de diámetro que presentan una corona de brotes más o menos voluminosos, esféricos o lobados, de 1—5 μ de diámetro, que en número de 2—4—8—12 y más se disponen alrededor de la célula madre en forma de un motor de aeroplano o de una rueda dentada, aspecto característico del *Paracoccidioides brasiliensis*. En una proporción más reducida se ven parásitos que muestran su membrana de envoltura desgarrada y más o menos arrugada, vacías de su contenido.

Señalamos una vez más — en ésta oportunidad — las dificultades que existen para obtener preparados coloreados que sean lo suficiéntemente demostrativos usando las técnicas habituales.

Caracteres micro-morfológicos del hungo en los cortes histológicos — El estudio microscópico de los cortes histológicos practicados sobre los tejidos enfermos, previamente coloreados con hematoxilina-eosina o con hematoxilina férrica-eosina, realizado con aumentos medianos o fuertes, nos muestran al parásito en estudio casi siempre bien teñido, ya libre, mezclado con los elementos celulares del granuloma o con los productos de desintegración de los mismos; ya contenidos en número variable en citoplasma de grandes células multinucleadas del tipo Langhans, cuya riqueza en algunos cortes es a veces extraordinaria. Ciertos elementos parasitarios se presentan a la observación como cuerpos únicos y solitarios, pero, lo común es que el observador los encuentre con más frecuencia bajo la forma de células madres con múltiples brotes a su alrededor, tal cual se ve en los tejidos parasitados por el *Paracoccidioides brasiliensis*. En los cortes teñidos por la hematoxilina-eosina, el citoplasma de éstos parásitos vegetales aparece teñido en violado con cierta metacromasia, en forma no uniforme, con zonas de mayor concentración hacia el centro o la periferia de la célula, constituyendo a veces, verdaderos dibujos geométricos; la membrana de envoltura, poco teñida, destaca con toda nitidéz su doble contorno característico; los brotes o células hijas, uniformemente distribuídos a su alrededor, participan de éstas afinidades tintoreales y contribuyen a dar al conjunto el aspecto típico de rueda dentada o de motor de aeroplano que ya hemos mencionado más arriba.

Caracteres micro-morfológicos del hongo en los cultivos — El examen microscópico en preparados frescos de una porción de cultivo bien desarrollado de 3 meses de edad, del tipo filamentoso, nos muestra la existencia de un micelio constituído por filamentos hialinos, delgados, discretamente ramificados, septados en forma irregular, algo flexuosos y con numerosas dilataciones esféricas o ampulares dispuestas en sus trayectos o en la terminación de los mismos, verdaderos clamidosporos intercalares, los primeros, terminales los segundos.

Estos filamentos, que no siempre tienen un espesor uniforme pues suelen observarse algunos engrosamientos irregulares en sus trayectos, miden 2—3 μ de espesor, y los clamidosporos, 5—10 μ de diámetro, mostrando nétamente la membrana de envoltura con su doble contorno y en su interior un contenido ligeramente granuloso con gotitas refringentes. El contenido de los filamentos es tambien granuloso y se observa a veces acumulado en porciones que separan espacios vacíos en el trayecto de los mismos.

La disposición de los clamidosporos en cadena o en rosario de 3—4 y más elementos no es una cosa rara de observar en éste tipo de cultivo, sobre todo si el examen lo realizamos en una colónia de unos 20 días de edad,

El examen microscópico de un cultivo sobre Sabouraud glucosado, también de 3 meses de edad, pero del tipo cerebriforme y no filamentoso, nos permite observar escasas formas micelianas con los caracteres ya señalados más arriba, y una gran cantidad de clamidosporos intercalares y terminales, de unos 10 μ de diámetro, en forma predominante.

Frotis de un cultivo de 20 días de edad, coloreados con el método de Gram, muestra al examen microscópico filamentos y clamidosporos que en parte son Gram negativos y otros Gram positivos.

Los colorantes nucleares tiñen, tanto en los clamidosporos como en los filamentos septados, masas cromáticas de volúmen reducido, compactas y casi siempre esféricas.

Con el Guéguen, se colorean escasas gotas de grasa en rojo-ladrillo, especialmente en los filamentos.

Investigaciones culturales:

1a. série:

Dic. 28/938 — Con el producto obtenido por punción de los ganglios reblandecidos del cuello, se siembran 8 tubos con Sabouraud glucosado, 4 de los cuales se incuban a la temperatura ambiente (25°), y los restantes en la estufa a 32°. Estos últimos han permanecido estériles hasta después de 3 meses de observación, cesando ésta con la desecación del médio.

Con los tubos incubados a la temperatura ambiente se obtiene el siguiente resultado:

I—10/939 — En uno de los tubos se observa un comienzo de desarrollo bajo forma de una pelusa de color té con leche que se levanta sobre el material sembrado. Con una lupa se riene una imágen semejante a la de una pradera de gramíneas secas.

I—21/939 — Comienzo de desarrollo en otro de los tubos, con el mismo aspecto morfológico que el anterior.

II—8/939 — Se observa desarrollo en un tercer tubo, presentándose en parte con aspecto cerebriforme y en otros lugares con caracteres semejantes a los anteriores.

En el cuarto tubo no se observó desarrollo en todo el curso de la observación.

2a. série:

I—28/939 — Con una pipeta Pasteur se punza la zona abscedada del testículo del cobayo N° 32, que fuéra previamente inoculado — un mes antes — con pus de las adenopatías del enfermo, obteniendo una substancia purulenta, de color blanco-amarillento mezclado con sangre y que contiene formas del *Paracoccidioides brasiliensis*. Con éste material se siembran dos tubos con Sabouraud para conservación y un tubo con Sabouraud para aislamiento, incubando todo a la temperatura ambiente (25°).

II—8/939 — Los dos primeros tubos, presentan comienzo de desarrollo en la fecha, es decir, a los 11 días, en forma de una pelusa de color té con leche.

III—3/939 — El último de los tubos muestra recien en ésta fecha un princípio de desarrollo, adquiriendo la colónia, que es de color blanco, un aspecto cerebriforme.

3a. série:

II—4/939 — Con pus de orquítis paracoccidioídica del cobayo N° 33, que fuéra inoculado con el mismo material y en la misma fecha que el anterior, diluído previamente en solución fisiológica por ser muy espeso, se siembran tres tubos con Sabouraud glucosado los cuales se incuban a la temperatura ambiente (25°).

Este material permanece estéril hasta despues de 4 meses de observación.

4a. série:

III—17/939 — Con pus de adenopatías cervicales del enfermo, reblandecidas y anteriormente irradiadas, previa permanencia en „frigidaire" a 0° durante 25 días, se siembran 4 tubos con Sabouraud glucosado que se incuban a 37° en la estufa. En ninguno de los tubos se observó desarrollo a pesar de la riqueza en parásitos del material sembrado y de prolongar la observación durante dos meses.

Aspectos macro-morfológicos de los cultivos — Como queda señalado más arriba, en los cultivos obtenidos de las primeras siembras fuéron observados dos tipos de colónias: unas con aspecto velloso, de color té con leche, blanco-amarillento o ligeramente ceniza, son secas, planas o algo convexas, con el centro erosionado y adherentes al médio; otras, con aspecto francamente cerebriforme o verrucoso, de color ceniciento o algo ócre. Estas últimas, son colónias de consistencia friable, se desmenusan facilmente con el ansa o la espátula de platino y son poco adherentes al médio de cultivo, por encima de cuya superfície se elevan adquiriendo el aspecto del „pochoclo" o maíz tostado. (Figs. 1—2 y 3 de la Lámina . . . .).

El crecimiento de las colónias, tanto en el tipo velloso como en el cerebriforme, se realiza en forma lenta, de modo tal, que al cabo de tres meses, éstas recien tienen un diàmetro de $1^1/_2$ ctms.

Cabe destacar en ésta oportunidad, como ya lo hiciéra en otras circunstancias, que los repiques efectuados sobre Sabouraud glucosado y conincubación de los tubos a

la temperatura ambiente, permite obtener indistintamente colónias del tipo velloso o colónias del tepo cerebriforme.

Inoculación al cobayo:

XII—28/938 — Cobayo N° 32, macho, de 750 grs. de peso; recibe por vía intratesticular 2 c.c. de pus ganglionar extraído al enfermo R.G. 80365, rico en parásitos.

1—3/939 — Tumefacción dura del testículo inoculado.

I—7/939 — Idem. Peso, 700 grs.

I—13/939 — Idem. Peso, 750 grs.

I—19/939 — Idem. Peso, 800 grs. Pequeña adenopatía inguinal del lado inoculado.

I—23/939 — Tumefacción testicular más acentuada.

I—28/939 — Abscedación y fistulización del testículo inoculado. Con una pipeta Pasteur se extraé pus para siembras, conteniendo una abundante cantidad de parásitos.

II—1°/939 — Lesiones más acentuades. Peso, 735 grs.

II—4/939 — Lesiones en vías de regresión.

II—17/939 — Absceso testicular del volúmen de una avellana. Peso, 700 grs.

II—28/939 — Idem.

III—13/939 — En la piel del escroto del lado inoculado se observa una lesión ulcerosa, chancriforme, con salida de pus de color blanco-amarillento y presencia de formas del *Paracoccidioides brasiliensis* en el examen microscópico.

Se sacrifica por inhalación clorofórmica.

Autopsia:

Testículo inoculado: Orquítis supurada con ulceración de la piel del escroto.

Testículo no inoculado: con aspecto normal.

Ganglios inguinales: el correspondiente al lado inoculado tiene el volúmen de un pequeño poroto. El del otro lado, tiene un aspecto normal.

Ganglios lumbares y mesentéricos — Algo aumentados de tamaño.

Bazo y otros órganos — Con aspecto normal.

Examen microscópico:

(Inclusiones N° 9156 y 9167. Coloración con hematoxilina-eosina).

Bazo y gánglios linfáticos — Hiperplasia folicular. No se observan parásitos.

Testículo inoculado — Granuloma paracoccidioídico con gran cantidad de parásitos. Presencia de algunos pequenos abscesos. Desaparición de la estructura normal del órgano. Ulceración de la piel del escroto.

Otros órganos — Sin particularidades.

XII—28/938 — Cobayo N° 33, macho, de 700 grs. de peso, recibe como el anterior, por vía intratesticular, 2 c.c. del mismo material.

I—3/939 — Tumefacción dura del testículo inoculado.

I—7/939 — Idem. Peso, 700 grs.

I—13/939 — Idem. Peso, 750 grs.

I—19/939 — Idem. Peso, 800 grs. Adenopatía inguinal del lado inoculado.

I—22/939 — El testículo inoculado se presenta aumentado al doble en su volúmen y con zonas de reblandecimiento.

I—28/939 — Idem.

II—1°/939 — Lesiones más acentuadas. Peso, 735 grs.

II—4/939 — El testículo inoculado muy aumentado en su volúmen y con zonas de reblandecimiento. Se punza uno de los abscesos extrayendo 1 c.c. de pus espeso, de color blanco-amarillento, con el cual — previa dilución en solución fisiológica — se efectúan cultivos.

II—17/939 — Abscesos testiculares del tamaño de una avellana, reblandecidos. Peso, 750 grs.

II—28/939 — Idem.

III—13/939 — Idem.

IV—13/939 — Lesiones cicatrizadas. Peso, 900 grs.

V—13/939 — Idem. Peso, 950 grs. Gozando el animal de perfecta salud, no se sacrifica y se mantiene en observación.

Diagnóstico micológico:

Paracoccidioides brasiliensis de Almeida, 1930. — Cepa N° 144 de la Micoteca del Laboratorio del Instituto de Clínica Quirúrgica.

Bibliografía

(1) Flavio L. Niño, Las Blastomicosis en la Argentina. Contribución a su estudio. „El Ateneo", Editor. Buenos Aires, 1938. (454 p.p.; 271 figs.; 61 láminas, 8 en colores; 1 mapa). — (2) Félix F. Gunche, Domingo Mosto y Luís Lapalucci — Granuloma paracoccidioide (Blastomicosis) de Almeida. Rev. de la Asoc. Med. Argentina, t. LIII —N° 453; pag. 1166. Dic. 15 de 1938. (Con 13 figs.). — (3) P. Negroni, G. Basombrio y H. Bonfiglioli — Revisión del Granuloma paracoccidioidal en Argentina a propósito de una observación. Rev. Arg. de Dermatosifilología, t. XXI; pah. 484. Año 1937.

Paul Vuillemin (1861—1932)

par

Ch. Joyeux

Professeur à la Faculté de Médecine de Marseille.

(15.II.1939)

Il est difficile d'analyser en quelques pages l'œuvre scientifique de Paul Vuillemin. La liste de ses travaux, reproduite ci-dessous, ne comprend pas moins de 335 publications s'espaçant sur une période de 48 années: notes, mémoires, ouvrages parus en librairie et la simple énumération de ses découvertes dépasserait de beaucoup le cadre de cette revue.

Né à Docelles (Vosges) le 13 février 1861, Paul Vuillemin entra dans la carrière universitaire dès l'âge de 19 ans, en obtenant au concours la place de Préparateur d'Histoire Naturelle médicale à la Faculté de Médecine de Nancy. C'est dans cette chaire que s'écoula toute sa vie scientifique: il y fut successivement: Préparateur, Chef de Travaux pratiques, Chargé de Cours, Agrégé et en prit enfin la direction comme Professeur titulaire. Mais les programmes d'Histoire Naturelle furent profondément modifiés dans les Facultés de Médecine à la fin du siècle dernier. A l'époque où P. Vuillemin débuta, on apprenait aux jeunes élèves de première année des éléments de zoologie et surtout de botanique, avant de leur permettre d'aborder les études médicales proprement dites. Plus tard cet enseignement préparatoire fut confié aux Facultés des Sciences et les chaires d'Histoire Naturelle médicale, changeant leur orientation, se tournèrent vers la parasitologie naissante, dont l'importance croissait de jour en jour. C'est ce qui explique que P. Vuillemin, botaniste de carrière, ait été amené, par ses fonctions universitaires, à étudier les formes parasites, tout en continuant à s'occuper des végétaux supérieurs, auxquels il consacra d'importants travaux jusqu'à la fin de sa vie.

En botanique générale, les études de P. Vuillemin portent d'abord sur l'anatomie et l'histologie. Il étudie dans sa thèse de Médecine la valeur des caractères anatomiques au point de vue de la classification des végétaux, en prenant comme base la tige des Composées. Sa thèse de Sciences porte sur la subordination des caractères de la feuille dans le phyllion des *Anthyllis*. Bientôt il arrive à des déductions nouvelles en partant de ses recherches morphologiques. Dès 1886, il expose le principe de l'isologie, montrant que les formations homologues ne sont pas quantitativement équivalentes. La nomenclature usuelle des parties de la plante est toute conventionnelle: par exemple, la feuille représente des membres de signification différente suivant les groupes envisagés. La tige feuillée des mousses n'est pas l'homologue de celle des plantes vasculaires. Il s'ensuit que les rapports entre les mousses et les plantes vasculaires ne sont pas tels que les admettait l'opinion classique de cette époque.

L'étude des anomalies végétales tient une grande part dans l'œuvre de P. Vuillemin. Il montre que la variation est une propriété fondamentale et héréditaire, en prenant comme type le nombre de pièces florales des *Phlox*, dont il compte 20.572 échantillons. La variation y est périodique. Elle devient anomalie lorsqu'elle se produit de façon insolite; la tératologie n'est donc qu'une branche de la morphologie. Des anomalies, il convient de séparer les aberrations normales, représentées par des caractères essentiels

propres à une seule espèce du groupe: présence de canaux oléifères dans le liber *d'Ambrosia trifida*, à l'exclusion des autres *Ambrosia*.

P. Vuillemin consacra de multiples travaux aux champignons inférieurs: découverte des noyaux cellulaires chez les Urédinées et les Mucorinées, mode de développement des azygospores chez les Entomophtorées et nombreuses autres études sur la morphologie et la cytologie de ces végétaux. Citons, un peu au hasard, son beau travail sur la structure du *Chlorosplenium aeruginescens*, parasite de certains bois auxquels il donne une coloration verte. Les hyphes du champignon, s'introduisant dans les vaisseaux du bois, subissent de profondes modifications morphologiques et prennent la structure des Microsiphonées. P. Vuillemin observa les endospores dans un des champignons du muguet (*E. Vuillemini*); il décrivit *Saccharomyces granulatus* (avec Legrain), *Hemispora stellata*, *Glenospora gandavensis*, *Nocardia jollyi*. On lui doit de nombreux travaux sur la structure et la position systématique de *Lichtheimia ramosa*, *L. corymbifera*, *Malassezia furfur*, *Glenospora graphii*, *Microsporum audouini*, divers *Aspergillus*, *Monilia*, etc.

Appelé à enseigner l'histoire des champignons parasites de l'Homme, P. Vuillemin se rendit rapidement compte du chaos qui existait dans la classification de ces micro-organismes dont beaucoup étaient rangés sous la vague rubrique *„Fungi imperfecti"*. La systématique des champignons libres est basée sur la structure des appareils de fructification; mais ceux-ci font défaut chez la plupart des formes dégradées par le parasitisme. P. Vuillemin proposa (1910) une classification des mycoses fondée seulement sur le mycélium et les appareils de propagation asexuée et parvint à trouver dans ces éléments des caractères taxinomiques suffisants. Il divisa le groupe des champignons parasites en Siphomycètes (correspondant aux Phycomycètes), Microsiphonées et Hyphomycètes. Ces derniers, d'après les caractères des spores accessoires sont subdivisés en Conidiosporées, Aleuriosporées et Thallosporées. Cette classification, dont nous ne donnons que les grandes lignes, fut adoptée dès sa publication par tous les auteurs, étrangers et Français, et, actuellement encore, sert de base dans les exposés des ouvrages classiques.

Enfin, P. Vuillemin fut aussi appelé à faire œuvre de zoologiste: il signala un cas de *Sarcocystis tenella* (Sarcosporidie) chez l'homme, une migration probable d'oxyure vermiculaire à travers la paroi du gros intestin, hypothèse reconnue exacte ultérieurement.

A côté de ces travaux s'adressant à des spécialistes, P. Vuillemin en a produit beaucoup d'autres se rapportant à des questions générales. Dès 1888, il publiait un traité de Biologie végétale, examinant sous un aspect très original pour l'époque le conflit entre les êtres vivants. Pendant toute sa vie il eut une prédilection pour ce sujet qu'il exposa à maintes reprises et pour la compréhension duquel il fit vraiment figure de précurseur. A l'idée classique régnante d'âpre lutte pour la vie, il mêlait celle d'association et montrait que le parasitisme ne produit pas nécessairement des effets néfastes. Il avait prouvé (1888) que les bactéries se trouvant dans les tumeurs du Pin d'Alep, loin de léser les tissus de l'arbre, surexcitent au contraire leur vitalité. Les galles provoquées par des Vers parasites sont utiles à certains végétaux du Sahara, nuisibles à ceux de Flandre. Les mycorhizes, les tubercules des racines de Légumineuses comportent à la fois des avantages et des inconvénients pour le végétal qui les porte; suivant le cas, on observe la prédominance des uns ou des autres. Le parasite peut parfaitement vivre chez son hôte sans lui occasionner de troubles appréciables; c'est même là un caractère de bonne adaptation. De plus, dans cette prétendue lutte, l'organisme se défend souvent mala droitement contre le micro-organisme qui l'envahit, le mal est aggravé. La conclusio

de tous ces faits est qu'il faut se garder de juger les phénomènes biologiques du point de vue humain, utilitaire, si l'on veut comprendre leur complexité. De telles idées, aujourd'hui universellement admises, heurtaient alors les théories en cours. Les élèves écoutaient avec étonnement ce professeur qui leur apprenait des choses en contradiction avec celles de leurs livres et qui développait dans ses leçons des vues d'une optimiste et souriante philosophie. „Tous les êtres, disait -il, paraissent se livrer à une guerre acharnée. Chaque espèce semble créée pour la perte de quelqu'autre.... mais tout s'arrange.... le chaos engendre l'ordre et la résultante de toutes les luttes dans lesquelles plantes et animaux s'entrechoquent est une parfaite harmonie."

C'était un professeur à la voix douce et persuasive, dédaigneux des grandiloquents effets oratoires. Ses phrases élégantes, d'une impeccable correction, prenaient parfois une tournure poétique, quand il évoquait la sublime beauté des phénomènes de la Nature. Quelquefois aussi ses yeux pétillaient de malice, lorsqu'il commentait une œuvre prêtant à la critique. Il avait l'art de décocher des épigrammes et de réduire à néant, en quelques mots spirituels, des travaux de valeur insuffisante.

P. Vuillemin fut le type du vrai savant, modeste et désintéressé. Il n'accepta jamais de poste lucratif pouvant le distraire de ses fonctions universitaires, estimant qu'il devait tout son temps à l'enseignement et à la recherche scientifique. Ennemi de toute intrigue, de toute manifestation à grand spectacle, ne briguant pas les honneurs, il se refusa constamment à solliciter des places en vue, des situations brillantes où cependant l'appelaient son mérite et sa valeur. Il ne posa sa candidature qu'à l'Institut, dont il fut élu Membre Correspondant en 1913. La Légion d'Honneur lui fut conférée seulement à la fin de sa vie, en 1924, alors que presque tous ses collègues et élèves étaient déjà décorés sous divers prétextes. L'Université de Nancy répara cette injustice en organisant une manifestation de sympathie en son honneur, à laquelle répondirent les savants du monde entier. Le peintre lorrain E. Friant fixa ses traits dans un portrait au crayon. Qu'on ne permette une anecdote qui montrera la charmante modestie et la scrupuleuse loyauté de ce maître vénéré. Je lui avais demandé une dédicace pour la reproduction de ce portrait qu'il voulait bien m'offrir. Il hésita, craignant que sa signature ne fût prise pour celle de l'artiste et qu'on ne lui attribuât une œuvre dont il n'était pas l'auteur. Il se décida enfin, mais écrivit la dédicace aussi haut que possible sur la feuille, de façon à éviter toute confusion.

La vie de P. Vuillemin nous offre un magnifique exemple de sérénité scientifique. Elle s'écoula entre son laboratoire de la Faculté de Médecine et sa chère maison de Malzéville–Nancy, dont le jardin servait à des observations botaniques. C'est là qu'il vécut, près d'une compagne douce et dévouée, qu'il éleva ses quatre enfants, aujourd'hui brillants représentants de la magistrature et de l'industrie lorraine. Ses dernières années furent attristées par quelques défaillances physiques, mais sa vive intelligence resta intacte jusqu'au dernier moment. Il s'éteignit le 29 juin 1932 à l'âge de 71 ans et fut nommé Officier de la Légion d'Honneur à titre posthume.

Ceux qui ont eu, comme le signataire de ces lignes, l'honneur de débuter sous l'égide du maître lorrain, gardent de lui le souvenir d'un directeur scientifique bienveillant et d'une extrême bonté, toujours prêt à guider ceux qui avaient recours à lui, perdant souvent un temps précieux afin de ne pas désobliger des visiteurs importuns, sacrifiant ses travaux pour s'occuper de ceux de ses élèves, poussant la condescendance jusqu'à leur demander quels sujets ils souhaitaient voir traiter à ses cours. Un tel désintéressement est maintenant rare et, à l'époque actuelle, la figure de P. Vuillemin nous apparaît empreinte d'une singulière grandeur. On est tenté de lui appliquer les belles paroles

de Montaigne pleurant son ami: „Il avoit son esprit moulé au patron d'autres siècles que ceux-cy".

Liste des publications de Paul Vuillemin de 1881 à 1932

1881
1. Découverte du *Schistostega osmundacea* dans les Vosges, par M. Vuillemin (Note de M. Lemonnier). Bull. Soc. Sciences Nancy.

1883
2. Le *Cidaris grandoevus* en France. Bull. Soc. Sciences Nancy.
3. Remarques sur la flore vosgienne. Bull. Soc. Sciences Nancy.
4. Fleurs monstrueuses de *Trifolium repens*. Bull. Soc. Sciences Nancy.

1884
5. Recherches sur le développement des Echinocoques. Bull. Soc. Sciences Nancy.
6. Recherches anatomiques sur un monstre synote (avec planches et figures dans le texte). Bull. Soc. Sciences Nancy.
7. Sur la distribution de quelques plantes en Lorraine. Bull. Soc. Sciences Nancy.
8. De la valeur des caractères anatomiques au point de vue de la classification des végétaux. Tige des Composées.
   Thèse de Doctorat en Médecine, 1 vol. in-8°, 258 pages, avec figures, Paris, J.-B. Baillère.
9. Remarques sur la situation de l'appareil sécréteur dans les Composées. Bull. Soc. Botanique de France.
10. Note sur le raccord des systèmes sécréteurs. Bull. Soc. Botanique de France.
11. Système sécréteur de quelques Composées. Bull. Soc. Sciences Nancy.
12. Sur les causes anatomiques de l'enracinement des tiges de Ronces. Bull. Soc. Sciences Nancy.

1885
13. Sur le péricycle des Cariophyllées. Bull. Soc. Botanique de France.
14. Sur l'anomalie du système excréteur des Hydrocotyles. Bull. Soc. Botanique de France.
15. *Puccinia thalaspidis*. Bull. Soc. Botanique de France.
16. Rapport sur l'herborisation faite le 16 juin 1885 aux environs de Monthermé. Bull. Soc. Botanique de France.

1886
17. Sur un procédé pour étudier le système vasculaire de la sangsue. Bull. Soc. Sciences Nancy.
18. Du rôle des êtres vivants dans la destruction des cadavres humains submergés. (Note résumée dans le Dictionnaire Encyclopédique. Submersion par Tourbes).
19. Notice sur la flore des environs de Nancy. Nancy et la Lorraine, Berger-Levrault.
20. Compte rendu d'une herborisation au plateau de Malzéville. Assoc. française pour l'avancement des Sciences.
21. Des applications taxinomiques de l'anatomie végétale. Bull. Soc. Sciences Nancy.
22. Sur les homologies des Mousses (avec planches). Bull. Soc. Sciences Nancy.
23. L'exoderme. Bull. Soc. Botanique de France.
24. Les unités morphologiques en botanique. Ass. franç. av. Sc.

25. L'endoderme du *Senecio cineraria*. Bull. Soc. Botanique de France.
26. Remarques sur la coiffe des Mousses. Bull. Soc. Sciences Nancy.
27. Sur un nouveau cas de la conjugaison des Mucorinées. Bull. Soc. Botanique de France.
28. De la sexualité dans les Champignons de la famille des Mucorinées. Bull. Soc. Sciences Nancy.
29. La membrane des Zygospores de Mucorinées. Bull. Soc. Botanique de France.
30. Sur le polymorphisme des Pezizes (Avec planche). Ass. franç. av. Sc.

1887–89 31. Gnomonia des Cerisiers, la Cochylis, etc. Progrès de l'Est.

1887 32. Analyses de travaux botaniques français et étrangers, Journal de Botanique, tomes I, II, III.

33. L'appareil excréteur de quelques Phanérogames. Bull. Soc. Sciences Nancy.
34. Recherches sur quelques glandes épidermiques (avec planches). Annales des Sciences naturelles, Botanique.
35. A propos d'une récente communication de M. Colomb (signification de *l'Ochrea*). Bull. Soc. Botanique de France.
36. L'appareil reluisant du *Schistostega osmundacea* (avec planche). Journal de l'Anatomie et de la Physiologie.
37. Sur un nouveau genre d'Ascobolées (avec figures). Journal de Botanique.
38. Epaississement des membranes cellulaires des Champignons. Bull. Soc. Sciences Nancy.
39. Formation des spores endogènes. Bull. Soc. Sciences Nancy.
40. *Piptocephalis corymbifer*, nouvelle espèce de Mucorinées. Bull. Soc. Mycol. de France.
41. Etudes biologiques sur les Champignons. 129 pages, 6 pl., Bull. Soc. Sciences Nancy.
42. Sur une maladie des Pruniers et des Cerisiers en Lorraine (avec. planche). Journal de Botanique.
43. Sur une maladie des Amygdalées en Lorraine. Bull. Soc. Botanique Soc. Nat. d'Agriculture.

1888 44. La biologie végétale. Paris, J.-B. Baillère. 1 vol. in-16, 380 pages, avec figures.

Traduction russe par Petrowsky, avec préface de Timiriazeff. 290 pages, 75 figures, 1897.

45. Les tubercules radicaux des Légumineuses. 100 pages avec planches. Annales de la Science Agronomique.
46. *Syncephalastrum nigricans* sp. nov. Bull. Soc. Sciences Nancy.
47. *L'Ascospora beyerinckii* sp. nov. et la maladie des Cerisiers (avec figures). Journal de Botanique.
48. Recherches sur le rouge des feuilles du Pin sylvestre et les remèdes à y apporter (en collaboration avec M. Barthet). C. R. Ac. Sc. Bull. du Minist. Agriculture.
49. Sur l'étiologie des maladies parasitaires. A propos de quelques épiphyties observées en Lorraine (avec planche). Bull. Soc. Sciences Nancy.
50. Sur les Pezizes des chancres des Conifères. Bull. Soc. Botanique de France.

51. Sur une bactériocécidie ou tumeur bacillaire du Pin d'Alep. C. R. Ac. Sciences.
52. Sur les relations des bacilles du Pin d'Alep avec les tissus vivants. C. R. Ac. des Sciences.

1889
53. Sur les affinités des Frankéniées. Journal de Botanique.
54. La micrographie et la botanique descriptive. Congrès botanique de Paris, 1889.
55. Sur une déformation parasitaire des feuilles de coquelicots comparée aux tubercules radicaux des Légumineuses. Bull. Séances Soc. Sciences.
56. Antibiose et symbiose (avec planches). Ass. fr. avanc. Sc.
57. Recherches sur la localisation et la multiplication du Champignon des mycorhizes de *l'Orchis mascula*. Bull. Séances Soc. Sciences.
58. Sur une maladie parasitaire du Peuplier pyramidal. Bull. Séances Soc. Sciences.
59. La maladie du Peuplier pyramidal. C. R. Ac. des Sciences.
60. Sur la genèse des tumeurs bactériennes des végétaux. Bull. Séances Soc. Sciences.
61. Sur la genèse des tumeurs bactériennes du Pin d'Alep. C. R. Ac. Sciences.

1890
62. Sur le type floral des Graminées. Bull. Soc. Sciences Nancy.
63. Sur l'anatomie comparée des feuilles de Lotus. Bull. des Séances, Soc. des Sciences.
64. Sur la structure des feuilles de Lotus. Bull. Soc. Botanique de France.
65. Notes mycologiques. Bull. Séances Soc. Sciences.
66. Les mycorhizes et les théories nouvelles de la vie complexe en biologie. Revue générale des Sciences pures et appliquées.
67. Les maladies microbiennes des plantes. Revue Générale des Sciences pures et appliquées.

1891
68. Annotations à la traduction française du Lehrbuch der Baumkrankheiten de Hartig, par MM. Gerschel et Henry.
69. Sur l'évolution de l'appareil sécréteur des Papilionacées. Bull. Soc. Botanique de France.
70 A propos des faisceaux criblés médullaires des Liguliflores. Journal de Botanique.
71. Remarques sur la production des hymeniums adventices (avec figures). Bull. Soc. Mycol.
72. *L'Exoascus kruchii*, agent de la maladie du chêne vert. Revue mycologique.
73. Sur les effets du parasitisme de *l'Ustilago antherarum*. C. R. Ac. des Sciences, 9 novembre.
74. La castration et l'androgénie parasitaire du *Lychnis dioica* par *l'Us. antherarum*. Bull. Séances Soc. Sciences.
75. Sur l'action biologique des champignons parasites. Bull. Séances Société des Sciences.
76. L'enseignement de la Botanique dans les Facultés de Médecine. Ass. fr. Avanc. Sciences, Marseille.

1892
77. La subordination des caractères de la feuille dans le phylum des *Anthyllis*. Thèse de Doctorat ès-Sciences, Paris, 1 vol. 314 pages, 17 planches.
78. Les chalazogames de M. Treub et l'évolution des Phanérogames. Revue générale des Sciences.

79. Remarques sur le développement de *l'Ustilago caricis*. Bull. Séances Soc. Sciences.
80. Sur l'existence d'un appareil conidien chez les Urédinées. C. R. Ac. Sciences, 21 novembre.
81. *Aecidiconium*, nouveau genre d'Urédinées. C. R. Ac. des Sciences, 28 novembre.
82. Au sujet d'une anomalie du *Trifolium medium*. Le règne végétal.
83. Remarques étiologiques sur la maladie du peuplier pyramidal (avec planche). Revue mycologique.
84. *Didymosphoeria et Napicladium*. Revue mycologique.

1893

85. Les Myxobactériacées. Revue générale des Sciences.
86. Remarques sur les affinités des Basidomycètes. Journal de Botanique.
87. Sur la fécondation des Puccinées. C. R. Ac. des Sciences, 19 juin.
88. Sur les fleurs doubles et la théorie de la fleur. Bull. Soc. Sciences Nancy.
89. Modification de l'éperon chez les *Tropaeolum* et les *Pelargonium* (avec planche). Journal de Botanique.
90. Les fermentations symbiotiques. Rev. génér. Sciences.
91. Association parasitaire de *l'Aecidium punctatum* et du *Plasmopara pygmoea* chez *l'Anemone ramunculoides*. Bull. Soc. Botanique de France.

1894

92. L'insertion des spores et la direction des cloisons dans les Protobasides. C. R. Ac. Sciences, 8 janvier.
93. Les Puccinies des *Thesium*. Bull. Soc. Mycolog. France.
94. Sur les urédospores du *Puccinia thesii*. Bull. Soc. Mycolog. France.
95. Recherches sur les rouilles des Pins. Bull. Soc. Sciences Nancy.
96. Sur la structure et les affinités des Entomophthorées.
97. Sur la structure du pédicelle des teleutospores chez les Pucciniées. Bull. Soc. Botanique de France.
98. Affinités des genres *Puccinia* et *Melampsora* démontrée par la tératogénie. Bull. Soc. Sciences Nancy.
99. Polymorphisme normal dans les fleurs du *Cornus sanguinea* et faits tératologiques analogues. Bull. Soc. Botanique de France.
100. Monstruosités provoquées par les variations du milieu extérieur chez le *Linaria vulgaris* et le *Viola alba* (avec planche). Bull. Soc. Sciences Nancy.
101. Le ver gris de la Betterave et la Peste des Insectes. Progrès de l'Est.
102. Tumeurs ligneuses produites par une Ustilaginée chez les Eucalyptus. C. R. Ac. des Sciences, 22 avril.
103. Les Broussins des Myrtacées (avec planche). Annales de la Science agronomique française et étrangère.
104. Sur une maladie myco-bactérienne du *Tricholoma terreum*. C. R. Ac. Sciences.
105. Sur une maladie des agarics produite par une association parasitaire. Bull. Soc. Mycologique.
106. Symbiose entre *l'Heterodera radicicola* et les plantes cultivées au Sahara (en collaboration avec M. Legrain). C. R. Ac. des Sciences, 5 mars.
107. Maladie vermiculaire des racines (avec planches), en préparation. (Non publié).
108. Considérations générales sur les maladies des végétaux. Traité de pathologie générale de M. le Professeur Bouchard.
Traduction italienne de Zubiani, 1896.

109. Quelques circonstances favorables à l'extension des maladies parasitaires des insectes. Revue mycologique.
110. Radiations et maladies. Revue médicale de l'Est.
1895 111. Variations des fleurs de Pensée. Bull. Soc. Sciences Nancy.
112. Sur les Roses à carpelles biovulés. Bull. Soc. Botanique de France.
113. Monstruosités provoquées par les variations du milieu extérieur chez le *Ranunculus repens*. Bull. Soc. Sciences Nancy.
114. Monstruosités produites par un excès de nourriture chez *l'Odontites lutea*. Bull. de la Soc. Sciences Nancy.
115. Transformation des ovules de *Begonia* en carpelles et en pétales. Bull. Soc. Botanique de France.
116. Sur la structure et les affinités des *Microsporum*. C. R. Ac. Sciences, 11 mars.
117. Structure et affinités des *Microsporum*. Bull. Soc. Mycolog.
118. Sur une maladie du Prunellier contractée spontanément par un érable. C. R. Ac. Sciences, 18 novembre.
1896 119. Sur les tubes péniciliés du périthèce des Erysiphées. Revue mycologique, avril 1896, n°. 70, pl. CLXI.
120. *Mucor* et *Trichoderma*. C. R. Ac. Sciences, 3 février.
121. Quelques champignons arboricoles nouveaux ou peu connus. Bull. Soc. mycologique.
122. Une espèce critique de Champignon parasite de la Vigne. Revue de Viticulture.
123. Assimilation et activité. C. R. Ac. Sciences, 17 février.
124. Les Hypostomacées, famille nouvelle de champignons parasites. 55 pages et 15 planches. C. R. Ac. Sciences, 12 mars.
125. Association parasitaire du *Choetophoma oleacina* et du *Bacillus oleae*. Bull. Soc. Mycologique, 5 novembre.
126. Sur l'origine de la lèpre de la Betterave. C. R. Ac. Sciences, 9 novembre.
127. Le *Cladochytrium pulposum*, parasite des Betteraves. Bull. Soc. Botanique France, 13 novembre.
128. Sur les anachronismes parasitaires. Bull. Soc. Botanique France.
129. Association et dissociation parasitaire chez les Agarics (Mycose et Mycobactériose). Bull. Soc. Mycologique, 3 décembre.
1897 130. Sur l'appareil nourricier du *Cladochytrium pulposum*. C. R. Ac. Sciences, 26 avril.
131. Le Bois verdi. Bull. Soc. Sciences Nancy.
1898 132. Les caractères spécifiques du Champignon du Muguet (*Endomyces albicans*). C. R. Ac. Sciences, 28 novembre.
133. Rapport sur les thèses. Revue médicale de l'Est, 1er et 15 décembre.
1899 134. Les parasites du Muguet. Gaz. des Maladies infant., mars.
135. Les formes du Champignon du Muguet, pages 43 à 55, planches 189–190, Revue Mycologique, t. XXI.
136. Les caractères spécifiques du Champignon du *Pityriasis versicolor* (*Malassezia furfur*). C. R. Ac. Sciences, 24 avril.
1900 137. Essai de classification des Microbes. Pages 8 à 21, Bull. Soc. Sciences Nancy.
138. Cancer et tumeurs végétales. Pages 37 à 62, Bull. Soc. Sciences Nancy.

139. Qu'est-ce que le *Microsporum audouini* Gruby? Bull. Soc. Mycologique.
140. Remarques sur la phyllotaxie de *l'Impatiens glanduligera*. Bull. Soc. Botanique de France.
141. Développement des azygospores des Entomophtorées. C. R. Ac. Sciences.
142. Pourquoi le Museum ne resterait-il pas un établissement d'enseignement? Revue générale des Sciences, 15 juill.
143. Sur un cas de saccharomycose humaine (en collaboration avec M. Legrain). Archives de Parasitologie, III.
144. A propos des tubes pénicillés des *Phyltactiniae*. Revue Mycologique.
145. Apocytie et Apogamie chez *l'Entomophtora glocospora* .Report of the British Ass. of Av. of Scienc.
146. Développement des Azygospores chez les Entomophtorées (1 planche double). Ass. fr. avanc. Sciences, Congrès de Paris.

1901 147. Les Blastomycètes pathogènes. 40 colonnes et 15 figures. Revue générale des Sciences, 30 août.
148. Un cas de trichosporie (Piedra nostra) observé en France. C. R. Ac. des Sciences, 3 juin.
149. *Trichosporum* et trichospories, p. 38 à 66, fig. 1 à 12, Archives de Parasitologie.
150. Anomalies de la fleur produites par un excès de nourriture chez *Odontites lutea*. Bull. Soc. Sciences Nancy, série 3, t. 2, pp. 124–128, 1 pl.
151. Sporange et sporocyste. Bull. Soc. Botanique de France, t. 49, pp. 16–18.

1902 152. Une série de feuilles d'Orme à ramification latérale. Nature de cette anomalie. Revue générale de Botanique, t. XIV, pp. 49–58.
153. Un nouveau cas de trichosporie observé à Nancy. C. R. Ac. Sciences, 3 février.
154. Les bases morphologiques de la classification des Coccées.
155. Effets de commensalisme d'un *Amylomyces* et d'un *Micrococcus*. C. R. Ac. des Sciences, 10 février.
156. Ueber die chinesischen Hefen und ueber die Zuckerbildenden Pilze, VIII, Band 1902, pp. 409–412, Centralblatt für Bakteriologie 2 Abth.
157. Les Céphalidées, section physiologique de la famille des Mucorinées; série 3, t. 3, Bull. Soc. Sciences Nancy, pp. 21–83, pl. 1 à 4.
158. Recherches sur les Mucorinées saccharifiantes (*Amylomyces*). Revue mycologique.
    Première partie, série des *Mucor*. T. 24, n°. 93, janvier 1902, pp. 1–21, Pl. 222.
    Deuxième partie, série de *Rhizopus*. T. 24, n°. 94, avril 1902, pp. 45–60, pl. 224 et 225.
159. Le *Sarcocystis tenella*, parasite de l'homme. C. R. Ac. Sc., 20 mai.
160. L'espèce et la détermination des parasites. Revue médicale de l'Est, 1er juillet.
161. Sur la pénétration des femelles *d'Oxyurus vermicularis* à travers les parois de l'intestin. Centralblatt für Bakt., XXXI.
162. Mycologie et Pathologie. T. LXXXIX–XC. Toute la production de langue française, 1902–1905. Botanische Centralblatt.
163. L'Association pour la vie. Discours prononcé à la rentrée de l'Université. 24 pages. C. R. des travaux de l'Univ. de Nancy.

164. Les organes souterrains du *Gentiana ciliata*. Bull. Soc. Botanique de France, 14 nov. 1902.
165. Le Bois intermédiaire. C. R. Ac. Sc., T. CXXXV, p. 1367, n°. 26, 29 décembre.
166. Evolution, anatomie et biologie du *Gentiana ciliata*. Bull. Soc. Sciences Nancy, 18 pages, 1 pl.

1903 167. Importance taxinomique de l'appareil zygosporé des Mucorinées. Diagnose de deux genres nouveaux séparés du genre *Mucor*, d'après l'appareil zygospore. Bull. Soc. Mycologique de France, t. XIX pp. 106–118.
168. La série des Absidiées. C. R. Ac. Sciences, 23 mars.
169. Le genre *Tieghemella* et la série des Absidiées. Bull. Soc. Mycologique de France, pp. 119–127, planche IV.
170. Sur les organes reproducteurs des Bactéries. Bull. Soc. Sciences Nancy, t. IV, pp. 145–160, 1 planche.
171. La famille des Clostridiacées ou Bactéries cystosporées. C. R. Ac. Sciences, 22 juin.
172. Une Acrasiée bactériophage. C. R. Ac. Sciences, 10 août.
173. Le *Syncephalis adunca*, sp. nov. et la série des *Cornutae*. Annales Mycolog., t. I, pp. 420–427, tab. VIII.
174. Recherche des organismes étrangers dans l'urine (Xénopsie des urines). Rev. Médic. de l'Est, 1er septembre, pp. 513–528.
175. Sur une double fusion des membranes dans la zygospore des Mucorinées. C. R. Ac. Sciences, 23 novembre.
176. Recherches morphologiques et morphogéniques sur la membrane des Zygospores. Bull. Soc. Sciences Nancy, t. IV, pp. 239–267, pl. I–IV.

1904 177. Remarques sur les Bryones à fleurs hexamères. Séance 8 nov. 1901, publié en 1904. Bull. Soc. Botanique de France, t. XLVIII, pp. 383–396.
178. Le *Spinellus chalybeus* (Dozy et Molkenboer). Vuillemin et la série des Spinellées. Annales Mycolog., pp. 61–69, pl. IV.
179. Nécessité d'instituer un ordre des Siphomycètes et un ordre des Microsiphonées parallèles à l'ordre des Hyphomycètes. C. R. Ac. Sciences, 25 janvier, pp. 219–221.
180. Le *Spinalia radians* nov. gen. et nov. sp. et la série des Dispirées. Bull. Soc. Mycolog. France, t. XX, pp. 26–33, pl. II, février.
181. *L'Aspergillus fumigatus* est-il connu à l'état ascosporé? Archives de Parasitologie, pp. 540–542.
182. Le *Lichtheimia ramosa* (*Mucot ramosus* Linck) champignon pathogène distinct du *L. corymbifera*. Archives de Parasitologie, t. VIII, pp. 562–572, 14 figures.
183. Sur les variations spontanées du *Sterigmatocystis versicolor*. C. R. Ac. Sciences, 30 mai, pp. 1350–1351.
184. La Mante religieuse dans la vallée de la Meuse. Feuille des jeunes naturalistes, 1er décembre, t. XXXV, p. 27.
185. Recherches morphologiques et morphogéniques sur la membrane des Zygospores (suite de 176). Annales Mycolog., novembre, vol. II, pp. 483–506, pl. VIII–XI.
186. La castration femelle et l'androgénie parasitares du *Lonicera periclymenium*. Pp. 129–147, pl. I–II.

187. Les *Isaria* du genre *Penicillium*. *P. anisopliae* et *P. briardi*. T. XX, Bull. Soc. Mycolog. de France, pp. 214–222.

1905 188. La Mante à Vittel et à Nancy. Nouveaux documents sur la répartition de la Mante dans l'Est de la France. Feuille des jeunes naturalistes, 1er février.

189. Hyphoïdes et Bactérioïdes. C. R. Ac. Sciences.

190. *Seuratia pinicola* sp. nov. type d'une nouvelle famille d'Ascomycètes. Bull. Soc. Mycologique France, t. XXI, pp. 74–80, pl. IV.

191. Le *Spinellus macrocarpus* et ses raltions probables avec le *Spinellus chalybeus*. Annales Mycolog., vol. III, pp. 155–159, fig. 1—3.

192. Sur la dénomination de l'agent présumé de la syphilis. C. R. Ac. Sciences, 5 juin, t. CXL, pp. 1567–1568.

193. Identité des genres *Meria* et *Hartigiella*. Annales Mycologici, vol. III, pp. 304–343, fig. 1–8.

194. Recherches sur les Champignons parasites des feuilles de Tilleul (*Cercospora, Phyllostica, Helminthosporium*). Annales Mycologici, vol. III, n°. 5, pp. 421–426, fig. 1–4.

195. La Mante religieuse en Lorraine. Feuille des jeunes naturalistes, 1er décembre, p. 30–31.

1906 196. Sur les variations de *l'Equisetum palustre* L. Bull. Soc. Botanique de France, t. LIII, pp. 37–45.

197. Un nouveau genre de Mucédinées *Hemispora stellata*. Bull. Soc. Mycologique, t. XXII, pp. 125–129, pl. VII.

198. Le problème de l'origine des Levures. Revue générale des Sciences, t. XVII, pp. 214–229, 31 fig.

199. Sur les causes de l'apparition des formes dites anormales. C. R. Ac. Sciences, 6 août.

200. Opinion sur la réforme des études médicales. Revue scientifique, 5°. série, t. V, pp. 526–527, 28 avril.

1907 201. Sur le *Dicranophora fulva* Schroeter. Annales mycologici, t. V, pp. 33–40, fig. 1–8.

202. Les bases actuelles de la systématique en mycologie. *Progressus rei botanicae*, t. II, pp. 1—170.

203. L'anisologie des pétales et la fréquence du type ternaire dans les corolles du *Papaver bracteatum*. Bull. Soc. Botanique de France, pp. 511–517, t. LIV.

204. Feuilles peltées et feuilles scyphiées dans le genre *Geranium*. Bull. Soc. Botanique de France, pp. 557–583, t. LIV.

205. Le nombre des pétales chez le *Phlox subulata* L. Bull. Soc. des Sciences Nancy, pp. 379–404, tracés 1 à IX.

206. La flore du vallon de Saint-Fiacre. Bull. Soc. Sciences Nancy, série 3, pp. 285–292.

1908 207. Le genre *Seuratia* et ses connexions avec les *Capnodium*. C. R. Ac. Sciences, 10 février, pp. 307–308.

208. Sur l'utilité du groupe des Microsiphonés. C. R. Soc. Biolog., séance du 13 juin, t. LXIV, pp. 1042—1043.

209. Lobes interpétalaires d'origine staminale. Bull. Soc. Botanique de France, 4 août, t. LV, pp. 54—60.

210. Allocution prononcée à la Réception de la Société botanique de France par la Société des Sciences de Nancy. Bull. Soc. Botanique de France, t. LV, pp. IV—XI.

1909 211. L'hétéromérie normale du *Phlox subulata*. C. R. Ac. Sciences, 8 mars, avec 1 graphique.

212. Valeur morphologique et biologique des tubercules radicaux des Légumineuses. Bull. Soc. Sciences Nancy, 3°. série, t. X, pp. 30—45.

1910 213. Matériaux pour une classification rationnelle des *Fungi imperfecti*. C. R. Ac. Sciences, 4 avril, t. CL, pp. 882–884.

214. Sur une entrave naturelle à la maladie des Chênes. C. R. Ac. Sciences, octobre, t. CLI.

215. La classification des mycoses. Revue générale des Sc. pures et appliquées, 21° année, 28 février, pp. 148—157.

216. Revue annuelle de Mycologie. Revue générale des Sciences pures et appliquées, 21° année, n° 10, 30 mai, pp. 432—443; n° 11, 15 juin.

217. Le Blanc du Chêne. Revue générale des Sciences pures et appliquées, 21° année, n° 19, 15 octobre, pp. 812—816.

218. Les Conidiosporées. Bull. Soc. Sciences Nancy, 2 juin, 44 pages et 5 planches.

219. Notions relatives aux champignons à cycle évolutif pléomorphe, aux champignons hétéroxènes, aux formogenres, aux formespèces et aux similespèces. (Recueil de documents destinés à servir de base aux débats de la section de nomenclature systématique du Congrès international de Botanique de Bruxelles, pp. 57—58).

220. Remarques concernant la nomenclature et la description des états biologiques des Champignons parasites, présentées au Congrès de Bruxelles, 8 pages, in-8°, 1910. (M. Vuillemin a pris part aux délibérations de la Commission internationale de nomenclature cryptogamique et aux débats du Congrès de Botanique de Bruxelles. Il a été nommé membre de la Commission chargée de présenter au Congrès de Londres une liste de *Nomina generum conservanda*).

221. Le déclin de la maladie du Blanc du Chêne. Bull. de l'Off. forestier du Centre et de l'Ouest, t. II, n° 12, pp. 347—350, novembre.

222. Un ennemi naturel de l'*Oidium* du Chêne. Bull. Soc. Mycol. de France, t. XXVI, n° 21, p. 883, 15 novembre.

1911 223. Les *Isaria* et la famille des Verticilliacées (*Spicaria* et *Gibellula*). Bull. Soc. Mycolog. de France, t. XXVII, pp. 75—82.

224. Différence fondamentale entre le genre *Monilia* et les genres *Scopulariopsis*, *Acmosporium* et *Catenularia*. Bull. Soc. Mycolog., t. XXVII, pp. 137—152, avec figure.

225. Répartition des *Gonatobotrytideae* entre les Conidiosporées et les Blastosporées. Bull. Soc. Botanique de France, t. LVIII, pp. 164—170, séance du 4 mars.

226. Remarques sur une maladie du Pin Weymouth. C. R. Ac. Sciences, t. 152, 29 mai, pp. 1497—1498.

227. Mutation d'un hybride transmise à sa postérité et à ses produits en voie de disjonction. C. R. Ac. Sciences, t. 153, pp. 551—553, 11 septembre.

228. Revue annuelle de Mycologie. Rev. générale des Sciences, t. XXII, pp. 799—812.

229. Les Aleuriosporées. Bull. Soc. des Sciences de Nancy, 3° série, t. XII, pp. 151—175, fig. et tableau.

1912 230. Les Champignons. Essai de classification. 1 vol. grand in-18° jésus de 425 pages. Paris, O. Doin éditeur. Paru le 21 décembre 1911.

231. *Beauveria*. Nouveau genre de Verticilliacées. Bull. Soc. Botanique de France, pp. 34—40, pl. I.

232. Sur un champignon parasite de l'Homme, *Glenorpora graphii*. C. R. Ac. Sciences, t. 154, pp. 141—143, 15 janvier.

233. Notions de pathologie végétale. Nouveau Traité de Pathologie générale des Professeurs Bouchard et Roger, t. I, pp. 180—218. Paris, Masson.

234. L'évolution sexuelle chez les Champignons. Revue générale des Sciences pures et appliquées, t. XXIII, pp. 222—233, 30 mars.

235. Sur une nouvelle espèce de *Tilachlidium* et les affinités de ce genre. Bull. Soc. Mycologique de France, t. XXVIII, pp. 113—120, pl. VI.

236. A propos du nouveau décret sur la réorganisation des études médicales en France: histoire médicale, bactériologie, parasitologie. Semaine médicale, t. XXII, p. 130, 14 août.

237. De l'organisation des études médicales. Revue internationale de l'Enseignement, t. LIX, 15 août.

238. Variations périodiques des caractères spécifiques. C. R. Ac. des Sciences, Paris, t. 155, pp. 918—922, 4 novembre.

239. La pélorie et les anomalies connexes d'origine gamogemmique. Annales Sc. naturelles botanique, 9° série, t. XVI, pp. 187—275, pl. I à V.

1913 240. Le verdissement du bois du Poirier. C. R. Ac. Sciences, t. 157, pp. 323—324, 4 août.

241. Revue annuelle de Mycologie. Revue générale des Sciences, t. XXIV, pp. 183—199, 15 mars.

242. La périodicité des caractères spécifiques. Bull. Soc. des Sciences Nancy, série 3, t. XIII, pp. 179—218, fig. 1—13.

243. Les tumeurs des plantes comparées aux tumeurs animales. Biologica, t. III, pp. 101—109, fig. 1—9, 15 avril.

244. Genera *Schizomycetum*. Annales Mycologici, t. XI, pp. 512—527, Berlin. (M. le Professeur Lotsy, secrétaire perpétuel de la Société hollandaise des Sciences a été pendant une semaine l'hôte du laboratoire d'Histoire naturelle Médicale, en février 1912.

245. La loi et l'Anomalie (Recueil publié à l'occasion du jubilé scientifique de G. Le Monnier). Pp. 187—202, fig. 1—6, Berger-Levrault, Nancy.

246. Un rêve d'écolier. Bull. de l'Institut psychologique, 13° année, pp. 249—251, 8 décembre.

1914 247. Poisons et aliments des champignons. Revue générale des Sciences, t. XXV, pp. 24—30, Paris, 15 janvier.

248. La situation des agrégés des Facultés de Médecine. Revue médicale de l'Est, t. XLVI—4, 15 février.

249. Les conditions d'accès aux études médicales. Projet de création d'un baccalauréat avec mention. Biologie. Revue internationale de l'Enseignement, 15 juin, 34° année, n° 6.

250. Polymorphisme spécifique du *Daedalea quercina*. Bull. Soc. Sciences Nancy, série 3, t. XV, fasc. 1.

251. Destruction des Tétranyques par la chaleur (livre dédié à G. Bonnier). Pp. 643—646, Nemours, Bouloy.

1915 252. La fleur. C. R. Ac. Sciences, t. 160, pp. 227—230, 15 février.

253. Origine staminale du périgone des Liliacées: preuves fournies par les fleurs pleines d'Hémérocalle. C. R. Ac. Sciences, t. 161, pp. 202—206, 23 août.

254. Valeur morphologique de la couronne des Amaryllidacées. C. R. Ac. Sciences, t. 161, 6 septembre, pp. 265—268.

255. Hymeniums déformés, déplacés, surnuméraires chez les Hyménomycètes lamellifères. Bull. Soc. Sciences Nancy, série 3, t. XV, pp. 235—254.

256. L'abbé Léon Vouaux, t. XXXI, pp. 10—13, Bull. Soc. Mycol. Fr.

257. Différences essentielles entre la Capucine et les Géraniacées. C. R. Ac. Sciences, t. 161 pp. 297—301, 13 septembre.

258. Le placenta. Sa nature ligulaire. Bull. Soc. Botanique de France, séance du 20 février, t. LXII, pp. 42—49.

259. L'androcée des Tropéolacées. C. R. Ac. Sciences, 2 novembre, t. 161 pp. 520—523.

260. Anomalies déterminées par la gamogemmie consécutive au traumatisme. C. R. Ac. Sciences, 16 octobre, t. 161, pp. 382—385.

1916 261. La prétendue hétérotaxie des fleurs de Capucine. C. R. Ac. Sciences, t. 163, pp. 592—595, 13 novembre.

262. Modifications de l'Androcée et extension du pistil dans le genre *Papaver*, avec figures. Bull. Soc. Botanique, t. 63, pp. 164—171.

1917 263. *L'Eurotium amstelodami*, parasite présumé de l'Homme. C. R. Ac. Sciences, t. 164, 26 février.

264. Lettre à l'Académie des Sciences annonçant le décès de M. Grand-Eury. C. R. Ac. Sciences, 30 juillet, t. 165, pp. 169—170.

265. Revue de Mycologie. Première partie: Cytologie. Revue générale des Sciences, t. XXVIII, pp. 432—442, 31 juill.

265bis. Revue de Mycologie. Deuxième partie: Symbiose. Revue générale des Sciences, t. XXVIII, pp. 472—476, 31 août.

266. L'œuvre de Cyrille Grand-Eury. Revue générale des Sciences, t. XXVIII, pp. 601—604, 15 novembre.

1918 267. Sur les *Mortierella* des groupes *polycephala* et *nigrescens*. Bull. Soc. Mycologique, t. XXXIV, pp. 41—46, fig. 1—3.

268. Un nouvel *aspergillus* brun *Eurotium verruculosum*. Bull. Soc. Mycologique, t. XXXIV, pp. 76—83, fig. 1—17.

269. Les principes de la classification botanique. C. R. Ac. Sc., t. 167, pp. 449—453, 23 septembre.

270. Classification des Dicotylédones haplogones. C. R. Ac. Sc., t. 167, pp. 477—481, 30 septembre.

271. Classification des Dicotylédones anthogones. C. R. Ac. Sc., t. 167, pp. 510—514, 7 octobre.

272. Le Placenta, son indépendance primitive. Bull. Soc. Bot. Fr., t. 65, pp. 125—144 (paru en 1922).

1919 273. La classification botanique, ses principes, sa méthode. Revue scientifique, 1—8 février, 57° année, pp. 76—79.

274. L'amphigonelle et la phylogénie des *Amentales*. Annales des Sciences naturelles, 10° série, t. I, pp. 139—200, fig. 1—3.

275. Spirochètes et spirochétoses. Revue médicale de l'Est, t. XLVII, n° 11, 1er novembre, pp. 358—370.

1920 276. Nouvelles souches thermophiles *d'Aspergillus glaucus*. Bull. Soc. mycologique, t. XXXVI, 3, pp. 127—136, avec figures.

277. Remarques sur les mycétomes. Revue médicale de l'Est, t. XLVIII, n° 1, 1er janvier, pp. 15—20.

278. Diagnose du *Nocardia jollyi*. Revue médicale de l'Est, p. 43.

279. Remarques sur un Champignon rapporté par M. Loubière au genre *Trichosporium*. C. R. Ac. Sc., t. 170, p. 554—555, 8 mars.

280. Revue de Mycologie. Première partie: mycologie pure. Revue générale des Sciences, t. 31, n° 5, 15 mars, pp. 148—156.

281. Revue de Mycologie. Deuxième partie: mycologie appliquée. Revue générale des Sciences, t. 31, n° 6, 1er avril, pp. 177—186.

282. Emile Boudier, 1828—1920; Pier Andrea Saccardo, 1845—1920. Revue générale des Sciences, t. 31, n° 8, 30 avril.

283. La prétendue position terminale des fleurs de Pervenche. Bull. Soc. Botanique, t. 67, pp. 129—133, novembre.

284. Fructifications de Champignons découvertes dans l'ongle par Louis Jannin. C. R. Ac. Sc., t. 170, 29 mars, pp. 788—790.

285. La Variation, fonction de l'organisation des êtres vivants. Revue scientifique, 58° année, n° 13, 10 juillet, pp. 385—393.

286. Sur le prétendu protéisme de l'agent de la syphilis. Revue médicale de l'Est, t. 48, n° 17, 1er septembre, pp. 711—713.

287. L'inflorescence de *Fuchsia coccinea*. C. R. Ac. des Sciences, t. 171, 13 décembre, pp. 1194—1197.

1921 288. Les aberrations de la symétrie florale. C. R. Ac. Sc., t. 172, 3 janvier, pp. 35—38.

289. La zygomorphose endogéne dans les fleurs normalement actinomorphes. C. R. Ac. Sc., t. 172, 21 février, pp. 428—431.

290. La zygomorphose exogène dans les fleurs normalement actinomorphes. C. R. Ac. Sc., t. 172, p. 514—517, 28 février.

291. Synanthie zygomorphe de *Tropaeolum majus*. Bull. Soc. Bot. de France, t. LXVIII, pp. 56—62, avec figures.

292. Un nouveau Champignon parasite de l'Homme: *Glenospora gandavensis*. C. R. Ac. Sc., t. 173, 16 août, p. 378 (*errata* p. 431).

293. L'inflorescence. Bull. Soc. Sciences Nancy, série 4, t. I, pp. 57—67.

294. Louis Matruchot (1863—1921), notice nécrologique. Revue générale des Sciences, 32° année, 15 octobre, pp. 530—531.

1922 295. Une nouvelle espèce de *Syncephalastrum*, affinités de ce genre. C. R. Ac. Sc., t. 174, pp. 986—988, 10 avril.

296. Relations entre les chlamydospores et les boucles mycéliennes. C. R. Ac. Sc., t. 174, 1er mai, pp. 1148—1149.

297. Légitimité des genres *Laverania* et *Nocardia*. C. R. Ac. Sc., t. 175, 17 juillet, pp. 140—142.

298. Disjonction et combinaison des caractères des parents dans un hybride. C. R. Ac. Sc., t. 175, 16 août, pp. 353—355.

299. Le pétalostéme. C. R. Ac. Sc., t. 175, pp. 558—561, 9 octobre.

300. Valeur morphologique des émergences antitropes. Mécanisme de leur

production par desmonastie. C. R. Ac. Sc., t. 175, 13 novembre, pp. 849—852.

1923 301. Classification des Monocotylédones. C. R. Ac. Sc., t. 176, 3 janvier, pp. 23—26.

302. Introduction à l'étude des parasites de l'Homme. Revue Scientifique, t. 61, pp. 66—71, fig. 30—33.

303. Recherches sur les Cucurbitacées, Types, Anomalies, Affinités. Annales des Sciences naturelles (Botanique), 10° série, t. V, pp. 5—19, 23 fig.

304. Pasteur et la Biologie. Revue médicale de l'Est, t. LI, 1er mars, pp. 163—176.

305. Pasteur et la pathologie végétale. Congrès de pathologie végétale tenu à Strasbourg le 4 juin 1923, pp. 16—17.

306. Eloge de Pasteur. Bull. Soc. Sciences Nancy, série 4, t. II, fasc. 1, pp. 245—257.

307. Variation et fluctuation dans le nombre des stigmates de *Papaver*. C. R. Ac. Sc., t. 177, n° 8, 20 août, pp. 444—445.

308. Nouvelle preuve de l'origine distrophique des scyphies. C. R. Ac. Sc., t. 177, 12 novembre, pp. 999—1001.

309. Bifurcation des feuilles par cohérence. C. R. Ac. Sc., t. 176, 28 avril, pp. 1452—1455.

1924 310. Adhérence entre deux feuilles ou deux folioles. C. R. Ac. Sc., t. 178, 5 mai, pp. 1589—1592.

311. Anomalies des feuilles par alloplasie. C. R. Ac. Sc., t. 178, 10 juin, pp. 2036—2038.

312. Le Phyllome et le frondome chez les Angiospermes. Bull. Soc. Botanique, t. 71, 24 mai, pp. 117—119.

313. La Parasitologie dans ses rapports avec l'art médical. L'Art médical, lère année, n° 1, pp. 23—27.

314. Hétéromérie et allomérie dans la corolle de *Phlox subulata*. Annales Soc. linnéenne Lyon, t. XXI, pp. 128—140.

1925 315. Que sont devenus les Helminthes. Revue médicale de l'Est, t. LIII, 1er janvier, p. 2.

316. A new fungus disease of the satin moth larva. Canadian entomologist, april 1925.

317. Les Nématés, nouvel embranchement du règne animal. C. R. Ac. Sc., t. 180, 5 janvier, p. 26.

318. Classification normale, classement auxiliaire et groupement pratique des Champignons. C. R. Ac. Sc., t. 180, p. 102.

1926 319. La famille des Sarcosporidies. Son étendue, ses affinités. C. R. Ac. Sc., t. 182, 7 avril (paru n° 15, 12 avril).

320. Les anomalies végétales. Leur cause biologique. Presses universitaires de France, 49, Bd. Saint-Michel, Paris; in-8°, XIX, 357 pages.

321. Nouvelles données sur les folioles supplémentaires des Fraisiers. C. R. Ac. Sc., t. 183, 27 décembre, p. 1320.

1927 322. *Sartorya*, nouveau genre de Plectascinées angiocarpes. C. R. Ac. Sc., t. 184, 17 janvier, p. 136.

323. Anomalies du réceptable des Hymenomycètes. Bull. Soc. mycolog. t. XLII, pp. 208—215.

1928 324. Facteurs communs des rapports sexuels et du parasitisme. Bull. Soc. botanique de Fr., t. LXXV, p. 264.
325. Nomenclature des Bactéries et autres microbes. Rapport au Sub Committee on Bacteriological nomenclature of the International Botanical Congress.
326. Rapports de l'appareil conidien avec le mycelium des *Aspergillus*. C. R. Ac. Sc., t. 187, 3 septembre, p. 457.
327. L'agent de la scarlatine, *Rickettsia scarlatinae*. Revue Médicale de l'Est, t. 56, pp. 563—572.
328. L'agent de la scarlatine, *Rickettsia scarlatinae*. Archives de Médecine de l'Afrique du Nord, 1928.
329. L'anneau du sporange des Fougères. Bull. Soc. Botanique de France, t. 75, pp. 716—721.
1929 330. Les animaux infectieux. Vol. grand in-8°, 146 pages et 69 figures. Encyclopédie biologique, P. Lechevalier, Paris.
1931 331. Mode d'action de la Malariathérapie. C. R. Ac. Sc., t. 192, 23 mars, pp. 712—714.
332. Les organes oculiformes des végétaux. L'Univers Médical, mars 1931.
333. Les Champignons parasites et les Mycoses de l'Homme.
Vol. grand in-8°, 290 pages et 140 figures. Encyclopédie mycologique, P. Lechevalier, Paris.
334. Réformes prématurées de la lichénologie. Bull. Soc. linnéenne Lyon, 10° année, 6 septembre, pp. 99—100.
335. Inframicrobe et symbioplasme. Communication au Congrès de l'Ass. française pour l'avancement des Sciences, Nancy. C. R., t. 55, Nancy, p. 375.

Bibliographia Mycopathologica

(1939, II)

Alderson H. E., Local acid therapy for dermatophytosis. Arch. Dermat. a. Syphil., *39*, (4), 706, (1939).

Allington H. V., Hyperkeratotic fungous infection of the palms and soles. Arch. Dermat. a. Syphil., *39*, 570, (1939).

Almeida E. de y Silva Lacaz C. da, Frequencia das micoses pulmonares en Saõ Paulo. Ann. paul. Med. Cirurg., *38*, (1), 4—14, (1939). [*Aspergillus, Penicillium, Rhizopus, Mucor*].

Almeida F. de y Silva Lacaz C. da, Pilz vom Genus *Histoplasma* isoliert bei Läsionen von chromomykose, Assoziation von Pilzen bei Läsionen. Fol. clin. et Biol., Saõ Paulo, *11*, 65—69, (1939) (portoghese).

Almeida F. de y Silva Lacaz C. da, Considerações sôbre um caso de blastomicose cutáneomucosa. Ann. Paul. de Med. e Cirurg., *38*, (4), 285—292, 6 figs., (1939). [*Candida* sp.].

Almeida F. de y Simoes Barbosa F. A., Sobre uma *Cunnighamella elengans* isolada de inseto. Fol. clin. et Biol., *11*, (6), 161—163, 4 figs., (1939).

Anderson W. B. and Byrnes T. H., A case of *Rhinosporidium* of the conjunctiva. Amer. J. Ophtalm., ser. 3, *22*, (12), 1383—1388, 4 figs., (1939).

Andrade L. C. de, Chromoblastomycose. Rev. Med. mil., *28*, 139—145, (1939) (portoghese).

Baldacci E. e Verona O., Ricerche sull'attività cellulositica degli actinomiceti. Boll. soc. ital. biol. sperim., (3), 155, (1939).

Ballagi St., Das Leben pathogener und saprophytischer Pilze auf Nährböden. Z. Bl. Haut- u. Geschl., *64*, (3), 101, (1940); Ungar. Dermat. Gesellsch., Budapest,13–X–1939.

Baker R. D., The effect of mouse passage on coltural characteristics and virulence for mice of organism causing blastomycosis. Amer. J. Trop. Med., *19*, (6), 547—562, 2 pl., (1939). [*Blastomyces dermatitidis*].

Barnard Hospital, Chromomycosis. Arch. Dermat. a. Syphil., *40*, (1), 124, (1939).

Barnard Hospital, Generalized moniliasis. Erythrodermia ichthyosiforme congenitale. Arch. Dermat. a. Syphil., *40*, (1), 127, (1939).

Basso G. y Niño F. L., Tinea microspórica y herpes circinado de localizaciones múltiples en un niño de Mendoza originadas pro *Microsporum felineum*. Novena reun. Soc. arg. Patol. reg., Buenos Aires, 1417—1426, (1939).

Baudet E. A. R. F., De beteekenis der dierlijke dermatomykosen voor mensch. Tijdschr. Diergeneesk., *66*, 756—759, (1939).

Baudet E. A. R. F., Sur une dermatose du chien produite par *Microsporon* (*Achorion*) *gallinae*. Ann. de Parasitol., *17*, (5), 443—446, 2 pls., (1939—1940).

Baur N. v., Aktinomykose. Skand. Vet. Tidskr., *29*, (1), 13, (1939).

Beatty O. A., Chronic pulmonary moniliasis. Kentucky med. J., *37*, (7), 269—271, (1939).

Bechet P. E., Tinea capitis in a white woman. Arch. of Dermat. a. Syphil., *40*, 622, (1939).

Beckers, Les teignes. Bruxelles med., *19*, (27), 865, (1939).

Benedek T., Use and application of photomicrography in mycology. Biol. Phot. Ass. J., 73—80, 7 figs., december (1939).

Benham R. W., The coltural characteristics of *Pityrosporum ovale*, a lipophylic fungus. J. invest. Dermat., *2*, (4), 187—203, 2 pl., 3 figs., (1939).

Benson J., Kerion celsi of the scalp in an adult. Arch. Dermat. a. Syphil., *39*, 434—437, (1939).

Beraud P., Contribution a l'étude des radio-races de levure. I: Quelques observations sur la physiologie des levures cultivées sur milieux solides. Ann. Ferment., *5*, (2), 103—118, (1939).

Berggreen, Sekundäre Aktinomycose. Zen. Bl. f. Haut- u. Geschl., *61*, (11—12), 631, (1939).

Bertlich, Die Pilzerkrankungen der Berglaute und ein einfacher Behandlungsweg. Deut. Med. Wschr., *65*, (19), 757, (1939).

Biltris R., La couche R.B.S. et le problème des dermatophytes. Arch. Intern. Med. expér. *14*, (4), 211—248, (1939).

Biourge, van Cutsen, Bredô, La graphiomycose. Rev. Belg. Sci. Méd., (5), (1939).

Bizzarri M., Rilievi „in vivo" di particolari forme degenerative della *Blastocystis hominis*. Pathologica, *31*, (577), 475—476, (1939).

Blende O. J., Ringworm of feet: prevention of infection. Northtw. Med. Seattle., *38*, (7), 255—257, 1 fig., (1939).

Blount W. P., The blood picture of a case of wooden tongue in cattle. Vet. J., *95*, 139—141, (1939).

Bosco I., Su di un presunto emofungo come agente etiologico della malattia di Kaposi. Sez. sicula, Soc. Ital. Dermat. Sifil., Palermo, 1 luglio, (1939).

Brion A., L'actinomycose du chien et du chat. Rev. Méd. vét., *91*, 121—159, (1939).

Bufalo V., Su di un caso di moniliasi polmonare. Rinascenza medica, *16*, (15), 517, (1939).

Burlingame E. M. and Reddish G. F., Laboratory methods for testing fungicides used in the treatment of epidermophytosis. J. Lab. a. clin. Med., *24*, 765—772, (1939).

Cadrecha Alvarez J. y Quintero Fossas J. M., Investigaciones demonstrativas de las variaciones horarias que sufre el contenido de hongos del aire atmosferico en relacion con los cambios metereologicos; su influencia en ciertas crisis de asma y de rinitis. Rev. Med. Cirurg. de la Habana, *44*, (8), 411—453, 12 figs., 12 graphs., (1939).

Čajkovac S., Ueber die Frequenz der dishydrosiformen Mykosen. Med. Pregl., *14*, 29—31, (1939).

Campbell H. E. and Greaves, Actinomycosis of the cervix uteri. China Med. J., *55*, 180—183, (1939).

Carol W. L. L., Mycosis profunda s. generalisata, veroorzaakt voor *Candida albicans*. Ned. Tijdschr. Geneesk., *83*, (21), 2413—2429, 3 pl., (1939).

Carrié, Epidermophytie der Füsse mit ausgedehntem Mycid. Zen. Bl. f. Haut- u. Geschl., *61*, (11—12), 638, (1939).

Castellani A., A brief note on a strain of *Monilia* (*Candida*) *zeylanoides* Cast., isolated from a case of moniliasis of the toes. J. Trop. Med. a. Hyg., *42*, (19), 292—295, 6 figs., (1939).

Castellani A., Viability of some pathogenic fungi in distilled water. J. Trop. Med. a. Hyg., *42* (15), 225—226, 2 figs., (1939).

Castellani A., Brief note on three new species of *Trichophyton* (*T. batonrougei*, *T. guzzonii*, *T. tenuishypha*), and a little know species (*T. louisianicum*). J. Trop. Med. a. Hyg., *42*, (24), 373—378, 1 pl., 13 figs., (1939).

Catanei A., Etude des teignes des animaux en Algérie. Arch. Inst. Pasteur, Algér,

17, (3), 520—529, 1 pl., (1939). [*Microsporon equinum, Ctenomyces mentagrophytes, M. canis, Achorion gypseum, A. schönleini, Trich. discoides*].

Catanei A., Premiers résultats d'une étude des teignes dans les colonies françaises. Bull. Soc. path. exot., *32*, (3), 247, (1939).

Charles V. K., Notes on entomogenous fungi. Plant. Dis. Reptr., *23*, (21), 340, (1939), (mimeographed) [*Beauveria Bassiana, Spicaria, Fusarium*].

Chromomycosis, Arch. of Dermat. a. Syphil., *40*, 124—126, (1939).

Ciancarelli S., Su di un caso di actinomicosi della parete addominale. Il Policlinico, *46*, (51), 1939).

Ciani M., Innesto accidentale di tigna favosa su una dermatosi da cerotto. Dermosifilografo, *14*, (2), 139, (1939).

Cornbleet T. and Cohen D., Probable fungous infection. Arch. of Dermat. a. Syphil., *39*, 921, (1939).

Cornbleet T. and Rattner H., Moniliasis?, Arch. Dermat. a. Syphil., *40*, (2), 317, (1939).

Cox A. J. and Smith C. E., Arrested pulmonary coccidioidal granuloma. Amer. Rev. Tuberc. *27*, (4), 717—734, 8 figs., (1939).

Danbolt N., Deep cutaneous Moniliasis, a fatal case of peculiar type. Acta Dermato-Vener. *21*, (1), 98—117, (1939) [*Monilia stellatoidea*].

Danbolt N. u. Mossige K., Solrev som smittekilde for trichophyti hos mennesker. Norsk Vet. Tidsskr., *51*, (3), 85—92, 6 figs., (1939). [*Trichophyton gypseum asteroides*].

Dang-Van-Ngu, La piedra noire au Tonkin et en Annam. Ann. Parasit., *17*, (4), 359—363, 1 pl., (1939). [*Piedraia hortai*]

De Castro M., *Achorion gypseum* Bodin, 1907. Ann. brasil. Dermat. e sifil., *14*, (1), 1, 6 figs., (1939).

De Gregorio E., Epidermophytia inguinalis und Epidermitis lichenoides. Actas Dermosifilgr., *30*, 309—313, (1939).

Delamater E. D., The squirrel as a new host to ringworm fungus. Mycologia, *31*, (5), 519—526, 4 figs., (1939). [*Trichophyton mentagrophytes*]

Demonbreun W. A., The dog as a natural host for *Histoplasma capsulatum*. Report of a case of histoplasmosis in this animal. Amer. J. Trop. Med., *19*, (6), 565—586, 3 pl., (1939).

Dosá A., Ueber die Pathogenität der *Nocardia bovis*. Dermatologica, *79*, 281—289, (1939).

Dosá A., Das horsaure Natron gene einzelne Pilzkrankheiten (Trichophytia superficialis, Microsporia, Favus) der behaarten Kopfhaut. Dermatologica, *80*, (6), 327, (1939).

Downing E. S. and Levey M. R., A mould from the ear. Canad. med. Ass. J., *41*, (4), 336—339, 10 figs., (1939). [*Mucor circinelloides, M. corymbifer*]

Drechsler C., Five new Zoopogaceae destructive to Rhizopods and Nematodes. Mycologia, *31*, (4), 338—415, 5 figs., (1939). [*Stylopage scoliospora, S. shinchospora, Cohlonema pumilum, C. fusisporum, Eiryancale sacciospora*]

Faber H. K., Smith C. E. and Dickson E. C., Acute coccidioidomycosis with erythema nodosum in children. J. Pediatr., *15*, (2), 163—171, (1939). [*Coccidioides immitis*]

Faure L., Traitement des teignes du cheval par la chaleur. Ann. de Parasitol., *17*, (2), 108—110, 1 fig., (1939).

Fazakas S., Beiträge zum Krankheitsbilde der Keratomykosen. Orv. Hetil., 980—982, (1939) (ungarisch).

Ferrabouc L., Mycose verruqueuse: traitement par l'alcool jodé. Bull. Soc. fr. Dermat. et Syphil., (1), 62, (1939).

Flatla J. L. Ringworm hos rev. Skand. Vet.-Tidskr., *29*, 753—780, (1939).

Fox H., Estreme maceration and thickening of the toes webs (Dermatophytosis). A clinical cure from the use of „Unna's hoot". Arch. Dermat. a. Syphil., *40*, (1), 161, (1939).

Francke—Grosmann H., Ueber das Zusammenleben von Holzwespen (Siricinae) mit Pilzen. Z. angew. Ent., *25*, (4), 647—680, 17 figs., 1 diag., (1939).

Franklin G. C. H., The parasitic fungi of man and animals. Some of the difficulties one is confronted with in identification and classification. Rev. Med. trop. y parasitol., *5*, 1—7, (1939).

Fraser P. K., The diagnosis of superficial ringworm infections. J. Roy. Nav. Med. Serv., *25*, 130—192, (1939).

Froehlich W., Zach F. und Piringer W., Ueber ein der Noma ähnliches Krankheitsbild hervorgerufen durch *Blastodendrion palati*. Arch. f. Dermat., *179*, (5), 521, (1939).

Froilano de Mello C. I., L'étendue des levuroses en pathologie humaine. Bruxelles Méd. *19*, (13), 420, (1939).

Garzon R., Consideraciones etiopatogenicas y terapeuticas a proposito de 4 casos de pié de Madura. Rev. urug. dermat. y sifil., *3*, (10), 229, (1938).

Gavrilove N. F., Sur l'epidémiologie d'épidermophytie, viabilité des épidermophytones sur les substrats végétals morts. Vest. Venerol. i Dermat., (9—10), 36—41, (1939), (russich).

Gennerich, Tiefe Trichiphytie mit ausgedechten Mitbefallen am der Oberlippe. Zen. Bl. f. Haut- u. Geschl., *62*, (8), 459, (1939).

Giemsa G., Einfache Dauerfärbung von Hautpilzen und Mikrorganismen mit Azureosinglycerin. Bemerkungen zur Arbeit von E. Hoffmann, diese Wschr., 1938. Klin. Wschr., I, 133, (1939).

Ghosh L. M., A case of moniliasis with a secondary allergic path or „moniliide". Indian med. Gaz., *74*, (8), 476—478, 3 figs., (1939). [*Candida tropicalis*]

Gohar N., Mycosis v. pseudomycosis: a record of some fungi isolated in Egypt. J. Trop. Med. a. Hyg., *42*, (15), 229—234, 1 graph., (1939). [*Trichophyton concentricum*, *Syringospora psilosis*]

Goodman H., Oservations on ringworm of the hand which indicate that the problem is not an easy one for solution. Urologic Rev., *43*, 470, (1939).

Gougerot H., Blum P. et Duché, Association de favus et de *Trichophyton crateriforme* sur le cuir chevelu. Bull. Soc. fr. Dermat. et Syphil., *46*, (4), 689, (1939).

Gougerot H., Blum P. et Duché, Tricophytie diffuse erythemato-squameuse eczematiforme due au *Trichophyton gypseum asteroides*. Bull. Soc. fr. Dermat. et Syphil., *46*, (4), 638, (1939).

Gougerot H., Civatte et Macceron, Actinomycose gommeuse disseminée. Bull. Soc. fr. Dermat. et Syphil., *46*, (8), 1446, (1939).

Gougerot H., Degos R. et Duché, Pityriasis versicolor achromiant, riche en parasites, non fluorescent à la lumière de Wood. Arch. Dermat. et Syphil., Paris, *11*, (4), 365—366, (1939). [*Malassezia furfur*]

Gougerot H. et Duché, Epidermite due au *Sporotrichum Gougeroti*. Bull. Soc. fr. Dermat. et Syphil., *46*, (8), 1455, (1939).

Gösswald K., Ueber den insekten tötenden Pilz *Beauveria bassiana* (Bals.) Vuill. Bisher Bekanntes und eigene Versuche. Arb. biol. Anst. (Reichsanst.), Berlin, *22*, (4), 399—425, (1939.

Greco N. V., Bigatti A., Ponce de Leon S. e Capurro J., Localización anómala de enfermedad de Kaposi (sarcoma idiopatico múltiple hemorràgico), diagnosticada investigando el *Cryptococcus haematicon* en la sangre. Sem. méd., Buenos Aires *46*, (4), 178—185, 13 figs., (1939).

Griffey E. W., Rhinosporidiosis: a case report. Amer. J. Ophthal., ser. 3, *22*, (12), 1389—1390, (1939).

Grigoraki L. et David R., Caractères bio-chimiques de *Trichophyton granulosum* (Pégus, 1909). C.R. Soc. Biol., Paris, *132*, (25), 392—394, (1939).

Grottewit H. K., Practical experience with the new remedies for epidermomycosis and eczema. Med. Record, *149*, (9), 313, (1939).

Guiller G. et Radaody-Ralarosy P., Sur deux cas de blastomycose cutanée du type Gilchrist. Bull. Soc. path. exot., *32*, (1939); Soc. Sci. Méd., Madagascar, 30—3—1939.

Hassegawa Shuji und Matsuyuki Kochi, Ueber die homogene Kultur der Aktinomyceten und ihre Veränderlichkeit. Jap. J. of exper. Med., *17*, 185—195, (1939).

Hassegawa Shuji und Matsuyuki Kochi, Ueber ein neues serologisches Phänomen der Aktinomyceten. Jap. J. of exper. Med., *17*, 197—209, (1939).

Heintzeler I. Das Wachstum der Schimmelpilze in Abhängigkeit von den Hydraturverhältnissen unter verschiedenen Aussenbedingungen. Arch. Mikrobiol., *10*, 92—132, (1939).

Heinze R., Ueber eine aktinomykotische spinale Leptomeningitis. Diss. Berlin, (1939).

Hoffmann E., Hundertjärige Wiederkehr der Entdeckung des ersten pflanzlichen Erregers einer menschlichen kontagiösen Krankheit, des *Achorion Schönleini* (1839). Münch. med. Wschr., 1421—1423, (1939).

Hollaender A. and Emmons C. W., The action of ultraviolet radiation on dermatophytes. I. The fungicidal effect of monochromatic ultraviolet radiation on the spores of *Trichophyton mentagrophytes*. J. cell. comp. physiol., *13*, (3), 391—402, 4 graphs. (1939).

Huggard H. W., Strauss M. J. and Greenberg L. A., Fungous infections of the hand and feet treated by iontophoresis of copper. J. Amer. Med. Ass., *112*, 1229—1232, (1939).

Humphreis F. E. and Robertson M. E., Para-nitrophenol for fungous diseases. Brit. Med. J., 1256, 17 giugno, (1939).

Hynes K. E., Coccidioidal granuloma. Northwest. Med., Seattle, *38*, (1), 19—21, 4 figs., (1939). [*Coccidioides immitis*]

Imai K., Ueber die Hefen in Speichel und Kot von Neugeborenen und deren Mütter und im Scheideninhalt der letzteren vor der Geburt. Hiho-to-Hitunyo, Hukuoka, *7*, 37, (1939).

Irger M., Kowalsky J. und Liberman S., Die Behandlung und Prophylaxe der Pilzerkrankungen von Moskau und der Klinik f. Hautkrankheiten des Moskauer II. Med. Int. Vestn. Venerol. i Dermat., (4), 24—28, (1939) (russo).

Jacobson H. P., Immunotherapy for coccidioidal granuloma. Arch. Derm. Syphil., Chicago, *40*, (4), 521—540, (1939).

Janisch E., Wo liegt das Temperaturoptimum bei Pilzen? (*Aspergillus niger*). Zbl. f. Bakter., II Abt., 120—138, (1939).

Janke A. und Sorgo F., Ueber die Wuchstoffe der Schimmelpilze. Arch. Mikrobiol., *10*, 265—278, (1939).

Jausion H. et Cailliau F., La preuve de l'étiologie mycosique dans un cas typique de Lichen plan cutané chez un tuberculeux ancien. Bull. Soc. fr. Dermat. et Syphil., *46*, (2), 99—103, (1939).

Jersild O. and Plesner M., Treatment of epidermophyton infeciont with copper iontophoresis. Ugeskrift for Laeger, Copenhagen, *101*, 1475, (1939).

Kachkine P. N., L'influence des produits du métabolisme microbien sur les cultures du *Trichophyton exsiccatum*. Med. Parasitol., *8*, (5), 87—91, (1939) (russo).

Kalt E., Actinomycose faciale et orbitaire. Bull. Soc. Ophthal., Paris, (3), 167—169, (1939).

Karrenberg, Sycosis parasitaria profunda. Militärärztl. Tag. d. 16 Division, Westfront, 27-X-1939.

Kesteven H. L., The mycotic flora of „surfer's foot" in Sydney. Med. J. Aust., *26*, (11), 420—428, (1939). [*Epidermophyton niveum; E. niveum var. closterosporiger* n. var.; *E. niveum* var. *coremiger*, n. var.; *E. pedis*, *E. album* n. sp.; *E. flavum* n. sp.; *E. cerebriforme; E. macrosporicum* n. sp.; *E. interdigitale* var. *rosea*, n. var.; *E. planum* n. sp.; *E. griseum* n. sp.; *Ectotrichophyton mentagrophites* var. *chibaense* Ogata; etc.]

Kissinger P., Zur Behandlung der Epidermophytie der Füsse. Münch. Med. Wschr., 1308, (1939).

Kluyver A. J. and Custers M. Th. J., The suitability of disaccharides as respiration and assimilation substrates for yeasts which do not ferment there sugars. Anton. v. Leeuwenhoek, *6*, 121—162, 34 figs. (1939—1940).

Kneedler H. W., Tinea nodosa of the scalp hair in school children of South Siam. Arch. of Dermat. a. Syphil., *39*, 121—125, (1939).

Knighton H. T., A study of *Monilia* and other yeastlike organism found in the oral cavity.J. dent. res., *18*, (2), 103—125, (1939).

Kojima R., Trichophytia pompholyciformis mit Onycomycosis trichophytina bei einen kleinen Mädchen. Jap. J. of Dermat., *45*, (2), 49, (1939).

Lacaz C. Da S., Cultura do escarro para pesquiza de cogumelos. Fungos productores de mycose broncho-pulmonares. Brasil Med., *53*, (13), 393—399; (14), 421—428, 8 figs., (1939).

Lane C. G., Tinea corporis (*Trichophyton purpureum*). Moniliasis of feet. Ichthyosis. Arch. of Dermat. a. Syphil., *40*, 119, (1939).

Lane C. G., Sporotrichosis. Arch. Dermat. a. Syphil., *40*, (1), 102, (1939).

Lane C. G., Favus. Arch. Dermat. a. Syphil., *40*, (1), 7, (1939).

Langeron M. et Guerra P., Orientation de la filamentisation des champignons levuriformes cultivés sur lames gélosées. Ann. de Parasitol., *17*, (6), 580—589, 30 figs., (1939—1940).

Langeron M. et Guerra P., Valeur et nature des variations et dissociations de colonies chez les champignons levuriformes. Ann. de Parasitol., *17*, (5), 448—468, 3 pl. (1939—1940).

Lapiere et Dumont P., L'epilation pour teignes du cuir chevelu par la méthode mixte R.X. et Thallium à doses réduites. Arch. belges Dermat. Syphil., *2*, (1), 58—66, (1939).

Lapowski R. and Walzer A., Mycotic infection. Arch. Dermat. a. Syphil., *39*, (1), 184, (1939).

Lenartowicz, Trichomycosis palmellina. Przegl. Dermat., *34*, (1), 69, (1939).

Lepine P., Magrou J. et Sautter V., Mycose cérébrale du furet à *Lichtheimia corymbifera*. Ann. Inst. Pasteur, *62*, 510—515, (1939).

Leue W., Ein seltener Fall von chronischer Zungenaktinomykose beim Schwein. Berl. d. Münch. tierärztl. Wschr., 53, (1939).

Lewinska H., Actinomycose de la grande lèvre sous l'aspect de Bartholinite. Bull. Soc. fr. Dermat., *46*, (4), 519—521, (1939).

Lewis G. M., Moniliasis and monilid? Arch. Dermat. a. Syphil., *40*, (2), 295, (1939).

Lewis G. M., Tinea capitis after puberty. Arch. Dermat. a. Syphil., *40*, 622, (1939).

Lewis G. M. and Hopper M. E., An introduction to medical mycology. Vol. 315 pp., 70 figs., The Year Book Publishers, Inc. Chicago, (1939).

Lewis G. M., Mackee G. M. and Hopper M. E., The trichophytin test; its value as a diagnostic aid. Discussion. Arch. Dermat. a. Syphil., *39*, 721, (1939).

Linck K., Tödliche Meningitis aspergillina beim Menschen. Virchow's Arch., *304*, (3), 408—419, 4 figs., (1939).

Linford M. B. and Yap F., Root-knot nematode injury restricted by a fungus. Phytopathology, *29*, (7), 596—609, 1 fig., (1939). [*Arthrobotrys oligospora, Dachtylella ellipsospora, A. muriformis, Dachtylaria candida, D. thaumasia*].

Lobo J. und Campos S., Menschliche Hemisporose. An. Brasil. Dermat., *14*, 187—192, (1939) (portoghese).

Lomos H., Ringworm in horses, incidence and control. Vet. J., *95*, 290—292, (1939).

Longin L. A., Traitement interne jodé de la tondante scolaire thrichophytique. J. des praticiens, *53*, (6), 84, (1939).

Luyken Ph., Zur Frage der Impftherapie der Strahlenpilzerkrankungen. Berl. u. Münch. tierärztl. Wschr., 407—408, (1939).

Mackinnon J. E. y Rodriguez—Garcia J. A., Acción patógena esperimental de las Mycotorulas (Monilias). Novena reun. Soc. arg. pat. reg., Buenos Aires, 1493—1524, (1939).

Mains E. B., *Cordyceps* from the mountains of North Carolina and Tennessee. J. Elisha Mitschell sci. Soc., *55*, (1), 117—129, 4 pl., (1939) [*Isaria arachnophyla, Cordiceps thaxteri, Hymenostilbe arachnophila, Cordiceps hesleri, C. smithii*]

Mallinckrodt—Haupt A. St. v., Oberflächen- und Tiefenwachstum in der Kultur. Zent. Bl. Bakter., I Orig., *144*, 79—83, (1939).

Malucelli P., Mucoraceae parassite occasionali del *Bombix mori* L. Boll. R. Staz. Gelsicoltura e Bachicoltura, Ascoli Piceno, *18*, (1939).

Maner R., Beiträge zur serologischen Differenzierung anaërober Leptotricheen. Zbl. Bakter., I., Orig., *144*, 439—443, (1939).

Mann H., Die Brandfleckenkrankheit beim Sumpfkrebs (*Potamobius leptodactylus* Esch.). Z. Parasitenk., *11*, (2—3), 431—432, (1939). [*Cephalosporium leptadactyli* n. sp.].

Macchi C., Setticemia consecutiva a tigna favosa. Giorn. Ital. Dermat. e Sifil., *80*, (4), 727, 5 figs., (1939).

Marchinini, Physikalisch-chemische Voraussetzungen f. die Lokalisation intertriginöser Epidermophytien. Zbl. f. Haut- u. Geschl., *61*, (6—7), 330, (1939).

Marotta G., La diagnosi del piede di Madura nell'indagine micologica e istopatologica. G. Ital. Malat. Esot. e Trop., *12*, (10—11), 132—142, 7 figs., (1939).

Marzollo E., Paronychie und Onychie mit eigenartiger Färbung der Nagelplatten, verursacht durch *Cryptococcus interdigitalis* Pollacci und Nannizzi. Arch. Dermat. Syphil. Berlin, *178*, (4), 381—394, 3 figs., (1939).

Masera E., Action de l'ozone sur la vitalité et la virulence des spores de *Beauveria Bassiana* (Bals.) Vuill., Bull. Sez. Ital. Soc. Intern. di Microbiol., *11*, (7—8—9), 176—179, (1939).

Mátyas M., Actinomycosis flexurae sigmoideae et parietis abdominis. Arch. klin. chir., *195*, 687—694, (1939).

Mazza S., Basso G. y Basso R., Actinomycosis córtico-pleuro-diafragmatica con ulterior predomio hepático. Novena reun. Soc. arg. Patol. reg., Buenos Aires, 1872—1894, (1939).

Mazza S., Basso G. y Gutropia J., Primer caso autóctono de blastomycosis comprobado en la región andina. Novena reun. Soc. arg. Pat. reg., Buenos Aires, 1946—1963, (1939).

Mazza S. y Miyara S., Primer caso de micetoma podal actinomycósico autóctono de la Provincia de Mendoza. Novena reun. Soc. arg. Pat. reg., Buenos Aires, 1964—1973, (1939).

Mazza S. y Niño F. L., Estudio micológico de hongo aisolado de caso autoctóno de cromoblastomicosis, Santiago del Estero. Novena reun. Soc. arg. Pat. reg., Buenos Aires, 1571—1598, (1939).

Mazza S. y. Reggiardo A., Observación de blastomycosis tipo Gilchrist de Zapallar, Chaco. Novena reun. Soc. arg. Pat. reg., Buenos Aires, 1892—1990, (1939).

Mazza S. y Señorans A. J., Micetoma podal por *Madurella* sp. originario del Chaco. Novena ren. Soc. Arg. Pat. reg., Buenos Aires, 1974—1978, (1939).

Mazza S. y Schreiber F., Observación de esporotricosis gomosa con orquitis en Malabrigo, Santa Fé. Novena reun. Soc. arg. Pat. reg., Buenos Aires, 1979—1981, (1939).

Mazza S. y Wolfcy I., Observación de chromoblastomicosis autóctona de Santiago del Estero. Novena reun. Soc. arg. Pat. reg., Buenos Aires, 1669—1681, (1939).

May, May G. A. de, etc., Micosis observada en la Clinica dermatologica del Hospital Maciel. Rev. urug. dermat. y sifil., *3*, (11), 551, (1939).

Melczer A. und Dosá A., Blastomycosis Gilchrist. Zbl. f. Haut- u. Geschl., *62*, (8), 449, (1939).

Memmesheimer A. M., Zur Roentgenbehandlung der Faden- und Hefepilzerkrankungen der Haut. Strahlenther, *66*, 145—148, (1939).

Mendelsohn H. V., Ringworm of the adult scalp. Arch. Dermat. a. Syphil., *39*, (5), 880, (1939).

Merzdorf G. und Wichern H., Zur Behandlung der Aktinomykose bei Rind und Schwein mit „Katusan" (P.J.W.). Dtsch. tierärztl. Wschr., 477—479, (1939).

Mikaïlow B. N., Au sujet d'origine hematogène des épidermophytes. Vest. Venerol. i. Dermat., (9—10), 28—30, (1939) (russo).

Miller E. M. and Fell E. H., Sulfamide therapy in actinomycosis. J. Amer. Med. Ass., 112, (8), 731, (1939).

Michew B. H., Collins B. E. and Harris M. M., External ear disease. J. med. Ass. Ga., *28*, (10), 408—412, (1939). [*Aspergillus, Penicillium*]

Moore M., The chorio-allantoic membrane of the developing chick as a medium for the cultivation and histo-pathologic study of pathonic fungi. Science, N.S., *89*, (2318), 514, (1939).

Morais Cardosa J., Maduramykose mit schwarzen Körnern. Lisb. Méd., *16*, 601—613, (1939) (portoghese).

Moyle R. D., Monilial stomatitis. Proc. roy. Soc. Med., *32*, 726, (1939).

Murray—Pullar E., The treatment of actinomycosis by the intravenous administration of sodium jodide. The Austr. veter. J., *15*, (3), 105, (1939).

Neal P. A. and Emmons C. W., Dermatitis and coexisting fungous infections among plate printers. Public Health Bulletin N. 246, U.S. Treasury Department, Public Health Serv., Washington, April, (1939).

Negroni P. y Bonfiglioli H., *Actinomyces Israeli* (Kruse). Estudio micologico. Physis (Rev. Soc. Argent. Sci. Nat.), *15*, 159—192, 19 figs., (1939).

Negroni P. y Juan E. Tey, Estudio micologico del premier caso argentino de micetoma maduromicosico de granos negros. Rev. Instit. Bacteriol., *9*, (2), 176—189, 6 figs., (1939). [*Aspergillus* (*Eurotium*) *chevalieri* Magin, 1909]

Neuber E., Actinomycosis? Zbl. f. Haut- u. Geschl., *61*, (11—12), 626, (1939).

Neuber E., Interessanter Fall von Actinomykosis. Zbl. f. Haut- u. Geschl., *62*, (8), 452, (1939).

Neuber E., Blastomykosis. Zbl. f. Haut- u. Geschl., *64*, (5), 243, (1940); Ungar. Dermat. Gesell., Budapest, 11–XI–1939.

Neuber E., Neuere Ergebnisse zur Diagnose und Therapie der Aktinomykose. Zbl. Haut- u. Geschl., *64*, (3), 99, (1940); Ungar. Dermat. Gesell., Budapest, 13–XI–1939.

Neuber E., Die Behandlung der Aktinomykosis mit Gold-, spez. vaccine, spez. Rekonvaleschentenserum, und spez. Bluttrasfusion. Zbl. Haut- u. Geschl., *64*, (1—2), 3, (1940); Ungar. Dermat. Gesell., Budapest, 11–3–1939.

Niño F. L., Estudio de las lesiones producidas en el sistema ganglionar linfatico por el *Paracoccidioides brasiliensis*. Rev. Ass. Méd Argent., *53*, 425, (1939).

Niño F. L., Aspectos microscopicos de los granulomas llamados blastomicosicos. Rev. Asoc. Méd. argent., *53*, (405—406), (1939).

Omens D. V., Healed sporotrichose. Arch. Dermat. a. Syphil., *39*, (3), 586, (1939).

Pallaske G., Ein seltener Fall aktinomykotischer Holzzunge beim Schwein. Tierärztl. Rdsch., *45*, 309, (1939).

Palmeiro J. M., Da frequencia e patogeneidade da *Mycotorula albicans* em pintos e perus. Arb. Zent. Bl. f. Vet.-Pathol., Lissabon, *3*, 235—239, (1938).

Peck J. and Hauser C. R., Chemical studies of certains pathogenic Fungi. II. The lipids od *Monilia albicans*. J. Amer. chem. Soc., *61*, 281—284, (1939).

Peck S. M., Rosenfeld H., Leifer W. and Bierman W., Role of sweat as a fungicide. With special references to the use of constituents of sweat in the therapy of fungous infections. Arch. of Dermat. a. Syphil., *39*, 126—146, (1939).

Petch T., Notes on entomogenous Fungi. Trans. Brit. mycol. Soc., *23*, (2), 127—148, (1939). [*Stilbella setiformis*]

Photinos P. et Vossyniotis Ch., Deux cas de coexistence de favus et de trichiphytie du cuir chevelu (premiers cas observés et étudiés en Grèce). Bull. Soc. fr. Dermat. Syphil., *46*, (4), 688, (1939).

Pierini L., 600 Fälle von Favus, behandelt mit Thalliumacetat. Semana Méd., 1155—1157, (1939) (spagnolo).

Preininger, Dermatomykosen. Dermatologica, *80*, (1), 33, (1939).

Puntoni V., La clamidoreazione come forma di difesa dell'organismo contro i microbi. Atti e Com. IV Congr. Intern. Patol. Comp., vol. II, 158—161, Roma, (1939); Boll. e Atti Accad. Med., Roma, *65*, (5), (1939).

Rackemann F. M., Molds as a cause of hay fever and asthma. Tr. Amer. Clin. a. Clim., *53*, 194, (1939).

Ramos J., Oria J. e Pio M., Alterações do sangue periférico e dos orgãos hematopoiéticos em portatores de blastomicose externa com repercussão visceral. Folia clin. et Biol., *11*, (5), 129—144, (1939).

Randall O. S., Actinomycosis of head and neck. Lancet, *59*, 64, (1939).

Rebouças J., Aspergilose niger do conduto. Rev. brasil. oto-rino-laring. ,*7*, (2), 169—172, (1939). [*Aspergillus niger*]

Reichel W. S., Ueber Blastomykose des Hirns und der Hirnhäute und der Lungen. Klin. Wschr., 1468, (1939). [*Debaryomyces neoformans*?]

Reyer W., Infectionsversuche mit *Blastocystis*, Zbl. Bakter., I, Orig., *144*, 421, (1939).

Richter R., Ein Fall von tiefer Blastomykose der Haut. Arch. f. Dermat., *179*, (5), 517, (1939).

Robertson W. E., Robertson H. F., Riggs H. und Schwartz L., Hefeinfektion des menschlichen Gehirns. J. Am. Med. Ass., *113*, (6), (1939). [*Torula* sp.]

Robinson S. S., Chronich oral moniliasis (thrush). Arch. Dermat. a. Syphil., *39*, (3), 572, (1939).

Ruchman J., Rhinosporidiosis (Seeber): first occurrence in a female in North America. Arch. Otolaryng., Chicago, *30*, (2), 239—246, 2 figs., (1939). [*Rhinosporidium Seeberi*].

Ruddock J. G. and Hope R. B., Coccidioidal peritonitis: diagnosis by peritoneoscopy. J. Amer. Med. Ass., *113*, (23), 2054—2055, 1 fig., (1939). [*Coccidioides immitis*].

Sacchetti M., Sulla sporificazione dei lieviti apiculati. La ricerca scientifica (Roma), *10*, (5), 422, (1939).

Sacchetti M. e Giordano G., Radiazioni ultraviolette e chimismo di *Aspergillus niger*. Scritti Ital. di Radiobiologia, *6*, (2), (1939).

Salvador Gallardo J. y Conejo Mir J., Ein Fall von Monilethrix isolatus. Act. dermosifil., *30*, 666—668, (1939) (spagnolo).

Sartory A., Bareis et Meyer, Un cas de septicémie généralisée due à un Actinomyce du type *A. bovis* Harz, chez un jeune veau. Presse méd., 48, (1939).

Sartory A., Sartory R. et Meyer J., Deux cas d'onychomycose humaine dus l'un au *Trichophyton acuminatum* var. *pilosum*; l'autre à l'*Hemispora stellata* Vuill. Ann. Inst. Pasteur, *63*, (3), 257—268, 6 figs., (1939)).

Sasaki H., Ueber die Otomycosis, besonders ihre Pilzarten, mit Ausnahme der Aspergillusarten. Fukuoka Acta med., *32*, (10), 1573—1644, 10 pl., 1 fig., (1939) (Japanese, with German summary) [*Penicillium jantho-citrinum*, *P. eborinum* n. sp., *Scopulariopsis sasakianus* n. sp., *Mycotoruloides alba*, *M. alba* var. *furcellata*].

Scarpa A., Favo e favide della cute glabra. G. ital. Dermat. e Sifil., *80*, (6), 1103—1117, 1 pl., (1939). [*Achorion Schönleini*]

Schattenberg H. J. and Flinn M., Experimental studies on bronchomoniliasis. Proc. Soc. exp. Biol., N.Y., *41*, (2), 557—558, (1939). [*Monilia albicans*]

Schmidt H., Aktinomykose und offene Tuberkulose der Lungen. Dtsch. Tbk. Bl., (11), 294, (1939).

Schnoor Th. G., The occurrence of *Monilia* in normal stools. Amer. J. Trop. Med., *19*, 163—169, (1939).

Schuchardt K., Zur Vaccinetherapie der Aktinomykose. Arch. klin. Chir., *196*, Kongr. Ber., 656—661, (1939); Dtch. Zahn.-usw. Heilk., *6*, 634—639, (1939).

Schuermann H., Zur klinische Verwertbarkeit Aktinomycetenbefunde, zugleich ein Beitrag zur Flora der Hautdecke. Arch. Dermat. u. Syphil., *178*, (6), 757, (1939).

Schultze W., Blastomykose. Dermat. Wsch., *108*, (3), 81, (1939).

Semmola L., Singolare reperto di *Sporotrichum Beurmanni* e di *Mycobacterium tuberculosis* in affezione nodulo-gommosa della mano. Il Dermosifilografo, (7), 361, (1939).

Sforza M., Sulla biologia di alcuni acidoresistenti isolati da lesioni nodulari di bovini in Eritrea. Riv. mil. di Med. Veter., *2*, (3), 246—253, (1939).

Shaffer F. J., Shaul J. F. and Mitchell R. H., Histoplasmosis od Darling: fourth case to be reported in United States. J. Amer. med Ass., *113*, (6), 484—485, 4 figs., (1939). [*Histoplasma capsulatum*]

Sharlit H., Jodine therapy and fungous infection. Arch. of Dermat. a. Syphil., *40*, 603, (1939).

Siemaszko N. et Jaworski J., La coloration du substratum dans les cultures de *Beauveria globulifera* (Speg.) Picard, et les bactéries. Bull. Soc. Myc. Fr., *54*, (1939).

Soutter. Epidermophytie versiculaire des pieds avec dyshidrose des deux mains. Schweiz med. Wchs., *69*, (9), 205, (1939).

Soway L. J., Kohan M. and Pritzker H. G., A case of disseminated Blastomycosis. Canad. med. Ass. J., *41*, (4), 331—336, 5 figs., (1939). [*Zymonema dermatitidis*]

Stochdorph O., Blastomykose des Zentralnervensystems. Z. klin. Med., *136*, 577—584, (1939).

Stolow A. J., Primary broncho-pulmonary aspergillosis. J. med. Soc., N. Y., *36*, (8), 484—485, (1939).

Strain H. H., Extraction of proteins and proteolytic enzymes from yeasts. Enzymologia, *7*, (2—4), 133—141, (1939).

Sullivan R. C., Francona N. T. and Ragins A. B., Aktinomykose der Gallenblase. J. Am. med. Assoc., *113*, (5), (1939).

Sulzberger M. B., Moniliasis and Monilids treated with sulfapyridine. Arch. Dermat. a. Syphil., *40*, 854—855, (1939).

Szathmary S., Soormykose. Börgyo urol. vener. szemle, *17*, (1), 13, (1939).

Takaoka Hiromiti, Statistische Beobachtungen und mykologische Untersuchungen auf *Blastomyces* von Eczema ani., Hihu-to-Hitunyo, *7*, 374—379, (1939) (giapponese).

Tchijik J. S., Microflore des dermatomycetes à RSS de la Russie Blanche. Vestn. Vener. i Dermat., (11), 26—28, (1939) (russo).

Terasi T., Studien über die Otomycosis, insbesondere Otomycosis aspergillina. Fukuoka Acta med., *32*, (9), 1449—1537, 3 pl., (1939). (Japanese, with German summary) [*Aspergillus hortai, A. sydowi, A. flavus, A. versicolor, A. ochraceus, A. fumigatus, A. nidulans, A. niger*]

Tesauro S., Considerazioni cliniche su di un caso non comune di microbide da *Trichophyton gypseum asteroides*. Gazz. Osped. e Clin., *40*, (32), 755, (1939).

Tiffney W. N., The identity of certain species of the Saprolegniaceae parasitic of fish. J. Elisha Mitschell sci. Soc., *55*, (1), 134—151, (1939). [*Saprolegna ferax, S. parasitica*]

Traub E. F. and Tolmach J. A., Treatment of dermatophytosis. Arch. Dermat. a. Syphil., *39*, 305, (1939).

T'Ung T. and Wong C., Sensitizing capacity of polysaccharide of *Monilia tropicalis*. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., *41*, 155—157, (1939).

Tzanck A., Sidi E. et Paillas J. P., Mycose du pied. Traitement par instillation intraveneuse de solution de Lugol. Guerison. Bull. Soc. fr. Dermat. et Syphil., *46*, (2), 104, (1939).

Umbreit W. W., Studies on the *Proactinomyces*, J. Bacter., *38*, 73—89, (1939).

Vermaere J. M. M., Recherches sur les teignes du cuir chevelu dans la région du Nord. Thèse de Lille, N. 38, (1938—1939).

Veenbass A. H. u. Sjallema P., Streptomykosis. Tijdschr. v. Diergeneesk., *66*, 70, (1939).

Viégas A. P., *Empusa dysderci* n. sp., um nuovo parassita de *Dysdercus*. J. Agron., Saõ Paulo, *2*, (4), 229—258, 3 pl., 1 fig., (1939).

Voss H. G. W., Actinomycosis. J. Amer. Dent. Assoc., *26*, (2), 260, (1939).

Wallen, van der, Kokzidioidomykosis. Nederl. Tijdschr. Geneesk., 25 Nov. (1939).

Welsch M., Dévelopment des *Actinomyces* et sécrétion de bactériolysines. C.R. Soc. de Biol., *130*, 104, (1939).

Welsch M., Influence de la réaction du milieu sur la production, l'activité et la stabilité des bacteriolysines des *Actinomyces*. C.R. Soc. de Biol., *130*, 800, (1939).

Wickerham L. J. and Retter L. F., A taxonomic study of *Monilia albicans* with special emphasis on morphology and morphological variation. J. trop. Med. a. Hyg., *42*, (12), 174—177; (13), 187—192; (14), 204—216, 30 figs., (1939).

Wichern H., Therapeutische Versuche mit dem Actinomykose-Impstoff „Katusan" bei Rind und Schwein. Vet.- med. Diss., Hannover, (1938).

Wiederkehr W., Zur Epidemiologie der Aktinomykose. Schweiz. Z. allg. Path., *2*, 145—153, (1939).

Wiesmann E., Zur Kasuistik der Trichophytiden. I. Urticariell-lichenoides Trichophytid und Helminthiasis. II. Pilznachweis in Lymphdrüsen und Haut bei einem lichenoiden Trichophytid. Dermatologica, *79*, (5), 291, (1939).

Wise F., Extensive blastomycosis of the face, neck and torso. Arch. Dermat. a. Syphil., *39*, (3), 594, (1939).

Yamamoto T. Ueber die Mundhöhlenblastomykosis. Oto-rhino-laring., *12*, (5), 393—402, 1 pl., 9 figs., (1939). [*Myceloblastanon*]

Yamamura T., Ein Sektionsfall von Haut- und Eingeweideblastomykose. Hihu-to-Hitunyo, *7*, (2), 13—14, (1939).

Concerning a new Hyphomycete parasite of man: *Cephalosporium cordoniformis* n.sp.

by

F. A. Simões Barbosa

(*From the Microbiology and Immunology Department of the Medical School of S. Paulo University, Mycology Section*)

With plate IV.

(22.XI.1939.)

The present note is a preliminary one in order to justify the new species, *C. cordoniformis,* which will be described in the following paragraphs. More careful studies, as well as the discussion of its pathogenic rôle, will be included in a common paper which will be issued in due course.

This sample was obtained from a case of onychomycosis by Floriano de Almeida and has kindly been given to us for purposes of study.

Cephalosporium cordoniformis n.sp. — It presents a characteristic appearance in Czapek agar: membranous colony, with radiated furrows; shows great numbers of string-like formations, made by an interlacing of fertile hyphae. (fig. 1) Pink colouring at the center; well delimited margin; its colouring does not spread, neither does the medium's colour change.

In the giant colony (Czapek) it shows a similar appearance, but the central area is well delimited by another formed by some thorns and string-like formations similar to those already described. Superficial furrows start there from to the peripheric area.

In Sabouraud's glucose agar, the colony grows white at first; a few days later, it shows a pink colouring at the center. It presents few thorns and, some times, string-like formations. Deep radiated furrows are presents.

In liquid medium (Sabouraud's glucose), it shows a membranous growth at the bottom of the tube; later on, a thick ring-like formation, which turns out to cover all the liquid's surface.

Microscopic examination — Mycelium septed, hyalin, ramified; hyphae measuring 1,2 μ to 2 μ for diameter. Conidiophores straight, simple, hyalin, measuring from 15 to 28 μ × 1 to 1,2 μ. Conidia are oval or ellyptical, short, plain, hyalin, gather together like a ball around the free extremity of the conidiophorum; they measure from 3,6 μ to 4,8 μ × 1,8 μ to 3 μ.

Habitat — Obtained from a human case of onychomycosis.

The new species, *Cephalosporium cordoniformis* Simões Barbosa, 1939, received this name on account of its characteristic appearance on Czapek's medium: it is near to the *C. spinosum* Negroni, 1933, differing by its macroscopic appearance on the usual media, and by its colouring. It bears the number 655 of the Mycotheca of the Medical School of São Paulo University (Brasil).

Cephalosporium cordoniformis Simões Barbosa, 1939 n.sp.

Conglobatio membranacea, sulcis radiatis rosisque centri pigmentia solidis in locis. In cultura Czapeck ostendit magnum formationum numerum, restibusque fere similibus.

Disquisitio microscopica offert mycelium ramosum, disiunctum, hyalinum, 1,2 μ—2,0 μ diametro, atque conidiophora simplicia, hyalina, recta, metientia 15—28 μ × 1—1,2 μ. Conidia ovata vel elliptica non longa, hyalina, levia et glomerata sicut globulos circum summum conidiophori vacuum. Metiuntur 3,6—4,8 μ × 1,8—3,0 μ.

Habitat: seiunctum ab humano casu onychomycosis

Estudio morfologico y fisiologico de una nueva especie de *Prototheca*: *Prototheca Ciferrii* n.sp., aislada de epidermis de papa

por los

Pablo Negroni y Raúl Blaisten

(*Inst. Bacteriológico D.N.H. de Buenos Aires*)

Con láminas V y VI.

(16.III.1940.)

Hace unos meses movidos por la curiosidad, examinamos con el microscopio el material tomado de la epidermis de una papa que presentaba lesiones productivas semejantes a las de escabro o roña.

Nos llamó la atención la presencia, entre bacterias y esporos de hongos, de elementos celulares esféricos bastante grandes que se dividían en dos y otros con el aspecto de una mórula.

Confesamos que nuestra primera impresión fué que se trataba de un hongo, tal vez de un Ascomycete. Ese material fué sometido a la acción de una solución estéril de ácido cítrico y luego sembrado en cajas de Petri conteniendo agar-miel y medio de Czapek. Examinando esas cajas a los pocos dias de incubación a 30°C, comprobamos el desarrollo de colonias de *Hormodendron*, de una Saccharomycetacea con esporos en sombrerito y de nuestro organismo unicelular con el mismo tipo de endosporulación que presentaba en el material original.

El estudio mas detenido de su morfología nos convenció pronto de que no se trataba de un hongo y revisando la bibliografía comprobamos que microrganismos de esta naturaleza habían sido descubiertos por Krüger en Alemania en 1894. Este autor encontró en el flujo mucoso de ciertos árboles elementos celulares ovoides o elípticos con el aspecto de esporangios, clasificándolos entre los hongos con el nombre de *Prototheca* y describiendo dos especies, la *Prototheca moriformis* y la *Pr. Zopfii*. Krüger reconoció la ausencia de afinidad de la *Prototheca* con otros hongos y su semejanza morfológica con las algas verdes de la familia Protococcaceae. Saccardo, sin embargo, en el „Sylloge fungorum" clasificó las *Prototheca* al lado de los Saccharomycetes, entre los „Genera incertae sedis".

En 1904 Beijerinck estudiando un alga, la *Chlorella variegata*, aislada también de secreciones mucosas de un árbol en Holanda, demostró por primera vez la existencia posible en la naturaleza de algas aclóricas, obteniendo „in vitro" dos series de *Chlorella*, una con pigmento clorofiliano y la otra sin él. Ese autor estableció también las afinidades sistemáticas de *Chlorella* con *Prototheca*.

Oltmans, en su tratado sobre las algas (1904), no menciona el género *Prototheca*. Describe en cambio los géneros *Chlorella* y *Schizochlamys* que son muy vecinos. Otros autores han relacionado la *Prototheca* con los géneros *Schizosaccharomyces* y *Oidium* (*Geotrichum*), pero su semejanza no es ni siquiera remota.

Chodat en 1913, estudió en Suiza estas algas en cultivos puros y describió una nueva variedad, la *Prototheca Zopfii* var. *betulinus*.

Henneberg en su „Handbuch der Gärungsbakteriologie", describe la *Pr. Zopfii*

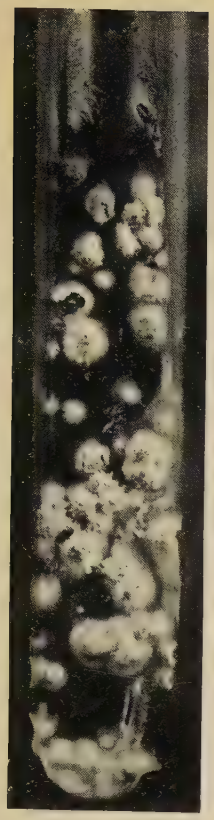


Fig. 1

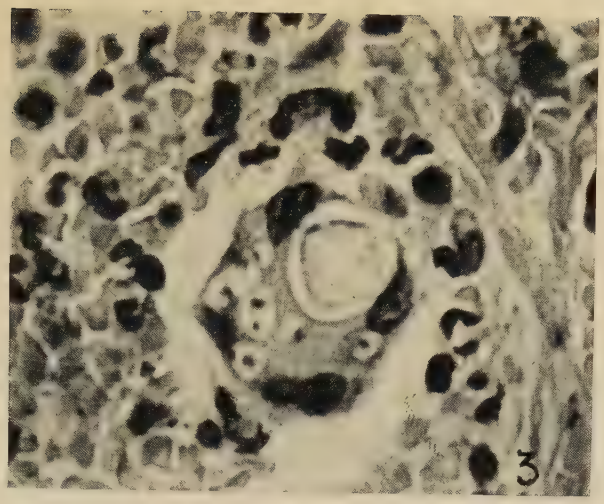


Fig. 2

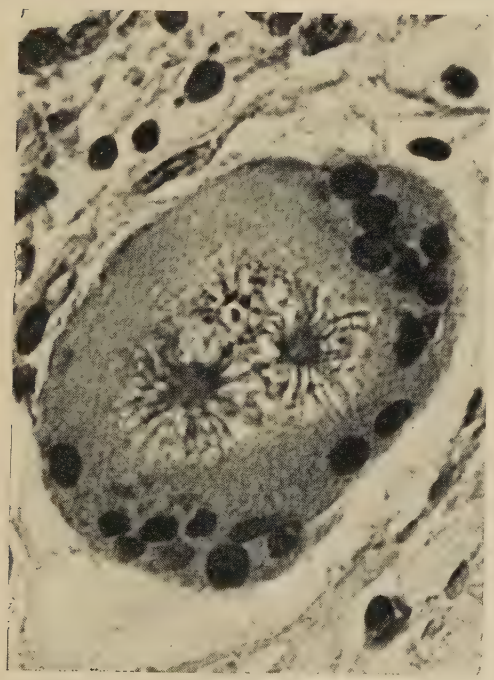


Fig. 3

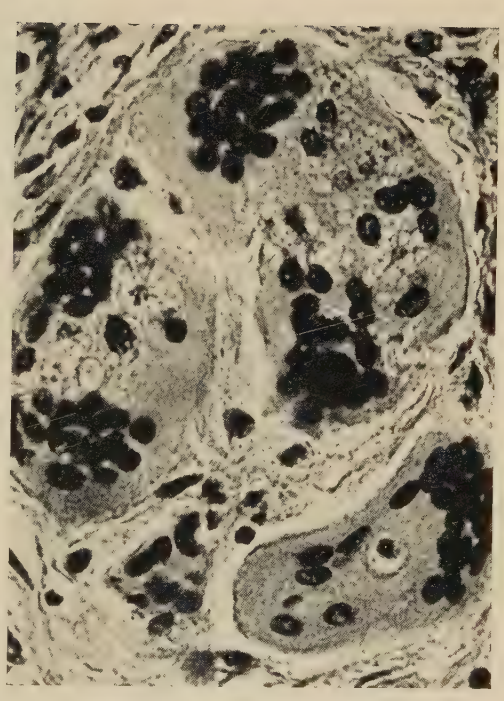


Fig. 4

Fig. 1. Cultivo del *Paracoccidioides brasiliensis* obtenido por siembra de pus ganglionar (*Sabouraud* glucosado, tamaño natural).

Fig. 2. Corte de epiglotis; célula gigante conteniendo un elemento voluminoso y una série de pequeño parásitos diseminados en su citoplasma.

Fig. 3. Corte de pulmón; voluminosa célula gigante conteniendo en su citoplasma tres elementos con aspecto estrellano cuya naturaleza no ha sido posible determinar.

Fig. 4. Corte de pulmón; tres células gigantes conteniendo formas analogas a las observadas en la figura anterior; en la célula gigante situada hacia abajo y a la derecha, se observa la presencia de una forma del *Paracoccidioides brasiliensis*.

Fig. 1. — Culture 30 days old upon Czapek agar.

encontrada frecuentemente en las virutas de haya empleadas en la fabricación del vinagre y la coloca entre los hongos vecinos del *Gostrichum*.

Printz en 1927 escribiendo el capítulo de las Algas en „Die Natürlichen Pflanzenfamilien, Bd. 3" de Engler, crea para estas algas aclóricas la familia Protothecaceae con el siguiente diagnóstico: „Formas sin clorófila saprófitas que por nutrirse de materias orgánicas y por la ausencia de luz, perdieron el tipo de alimentación holofítica y por consiguiente también el pigmento clorofiliano". Las relaciona a las Oocystaceae de las Euchlorophyceae y coloca en la familia Protothecaceae tan solo el género *Prototheca* Krüger, con el siguiente diagnóstico: „Células incoloras esféricas o menos frecuentemente ovales, o piriformes, generalmente rodeadas de una envoltura mucosa, sin cromatoforos ni pirenoides con un núcleo y gotitas de grasas. Multiplicación por dos o muchos autosporos que quedan libres por ruptura de la membrana de la celula madre. También se observan aplanosporos de reposo (hipnosporos) con membrana gruesa y contenido celular rico. Zoosporos ausentes".

En 1930, Ashford, Ciferri y Dalmau examinando las materias fecales de enfermos de sprue en Puerto Rico encontraron *Protothecas* en dos de ellos, clasificándolas como una especie y una variedad nuevas: *Pr. portoricensis* y *Pr. portoricensis* var. *trispora*.

En 1935 Redaelli y Ciferri se ocuparon del poder patógeno de estas algas aclóricas para los animales de laboratorio y estudiando minuciosamente la morfología y citología del *Blastocystis* en material recogido por ellos y también en el enviado por Beaurepaire Aragão de los animales, concluyeron en sus afinidades con la *Prototheca*, colocando al *Blastocystis* al lado de éstas en la familia Protothecaceae.

Estos eminentes investigadores italianos también estudiaron las descripciones y figuras enviadas por Ludwig de un microrganismo que descubrió en 1894 en las secreciones mucosas de un castaño de la India y que clasificó como *Eomyces Crieanus*. Ciferri y Redaelli lo consideran muy próximo de la *Prototheca moriformis*, cambiando su posición genérica por la de *Prototheca Crieana* (Ludwig) Cif. e Red., n. comb.

Resumiendo estos datos bibliográficos, vemos pues, que las algas aclóricas constituyen en el mundo entero una rareza de observación y que hasta el presente solo existe una familia, la Protothecaceae con dos géneros: *Prototheca* y *Blastocystis*. Del primero se han descripto las siguientes especies y variedades: *Pr. moriformis* Krüger, *Pr. Zopfii* Krüger, *Pr. Zopfii* var. *betulinus* Chodat, *Pr. portoricensis* Ashford, Ciferri y Dalmau, *Pr. portoricensis* var. *trispora* Ash. Cif. y Dalmau y *Pr. Crieana* (Lud.) Cif. et Rey. Por los caracteres morfológicos y fisiológicos, nuestra *Prototheca* difieren de las que han sido bien descriptas hasta el presente, por eso creimos conveniente crear una especie nueva dedicada al gran microbiólogo italiano Ciferri, con el nombre de *Prototheca Ciferrii* n. sp. y de cuyo estudio pasamos a ocuparnos.

Caracteres macro-morfológicos:

Colonia gigante en mosto gelatinado al 12%: A los 50 dias de permanencia a temperatura ambiente mide 1 y $^1/_2$ cms. de diámetro es circular, casi plana, de color blanco grísseo y de aspecto mate. La superficie es granulosa y presenta dos círculos concéntricos. Entre el círculo externo y el borde de la colonia se observan numerosas estrías radialmente dispuestas, mas profundas al llegar al borde al cual comunican un aspecto finamente dentado. El material tomado de esta colonia tiene consistencia cremosa y se suspende bien en el agua (lámina V).

Los cultivos *en agar-mosto* sembrados por estria presentan a las 48 hs. de incubación a 30° un desarrollo abundante, confluente, blanquecino y de consistencia cremosa.

En los demas medios sólidos utilizados: agar-miel, agar-papa y agar-sangre, el desarrollo tiene los mismos caracteres que en los ya mencionados, es decir idéntico al de los hongos levuriformes.

En *mosto de cerveza líquido*, forma a las 48 hs. de incubación a 30° un velo grasos que trepa por las paredes del tubo hasta unos 8 mm. de altura y un depósito.

En el agua de papas al 25 por mil: el mismo aspecto.

En el agar blando glucosado en columna, desarrolla en la superficie descendiendo apenas algunos mm. en la profundidad del medio. Se trata pues de un microrganismo eminentemente aerobio.

Caracteres micro-morfológicos:

En los medios azucarados esta alga se presenta como células aisladas generalmente esféricas y de dimensiones muy desiguales desde 4,50 μ hasta 23,37 μ de diámetro. Existen también algunas células elípticas.

La observación detenida del material procedente de diversos medios de cultivo, permite apreciar los distintos tipos de formación de los autosporos. Unas veces la célula madre globulosa o subglobulosa se divide formando dos autosporos elípticos grandes de la misma forma y tamaño que en ocasiones espesan sus paredes y se redondean antes de quedar libres (lám. VI, 1, 4, 7). Otras veces se forman cuatro autosporos, mas raramente tres y finalmente hasta mas de veinte en el interior de una célula madre esférica o elíptica.

Probablemente el número de autosporos que una célula madre es capaz de formar dependa de las condiciones mesológicas (edad, naturaleza del medio de cultivo, etc.). Como ejemplo, daremos las siguientes anotaciones: número de autosporos por célula madre en un cultivo en agar-mosto de 24 hs. a temperatura ambiente (25° mas o menos): con 1 autosporo: 0, con 2 autosporos: 16%, con 3: 13%, 4: 13%, 5: 10%, 6: 9%, 7: 5%, 8: 10%, 9: 1%, 10: 2%, 12: 12%, 14: 1%, 16: 4%, 18: 2%, 20: 1%, 30: 1%. Cultivo de 7 dias de incubación a temperatura ambiente en agar-miel de Sabouraud: con 2 autosporos: 24%, 3: 29%, 4: 20%, con 5: 9%, con 6: 3%, 8: 11%, con 7,10, 12 y 14 autosporos: 1%.

La *formación de los autosporos es simultánea y definitiva*, es decir que se delimitan todos al mismo tiempo y nunca se originan nuevos autosporos por división de los ya existentes.

En los casos de formación multiple de autosporos (lám. VI, 9 y 17) los tabiques delimitan masas poligonales sin espacios residuales, hasta tanto esas masas protoplasmáticas se redondean y espesan su membrana para adquirir la forma definitica. La célula madre queda entonces reducida a la membrana conteniendo 2 o numerosos autosporos, entre los cuales *no existe protoplasma residual o epiplasma* como en los Ascomycetes, ni líquido alguno. Finalmente la membrana de la célula madre estalla por uno o dos puntos (lám. VI, 3 y 18), rebatiéndose en ocasiones y los autosporos en libertad repiten este ciclo evolutivo. No siempre los autosporos de una misma célula madre tienen idénticas dimensiones, a veces hay unos mas pequeños que los restantes, pero la diferencia es escasa.

Nunca hemos visto otro aspecto morfológico que el descripto, como ser brotes. formación de pseudo-micelio o fenómenos de copulación, a pesar de haber cultivado este organismo en diferentes condiciones mesológicas, en substractos naturales, maiz, trigo afrecho, en caldo con órganos frescos de conejo (riñón, testículo, corazón, hígado, etc.) o en agar sangre de conejo después de haberlo tratado por soluciones estériles de borato de sodio de diferentes concentraciones (durante una noche a 37°), incubando los cultivos a temperatura ambiente o en la estufa a 37°.

En los medios poco favorables para el desarrollo de esta especie, pan, agar-caldo, etc. observamos células piriformes (lám. VI, 6) arriñonadas (13), con membrana gruesa con el aspecto de célula durable (16) y finalmente células aparentemente desprovistas de contenido protoplasmatico, invaginadas con el aspecto que adquiere una pelota de goma pinchada (19).

En las preparaciones con material de cultivo de 48 hs. de incubación a 30° en agar-miel, montadas con el siguiente líquido: acetato de potasio 1 gr., glicerina 20 gr., alcohol 30 cm^3., y acetato de cobre c.s. para darle color, hemos hecho las siguiente anotaciones: célula adulta dividida en dos masas, arriñonada una y convexa la otra (lám. VI, 1) de 19,14 μ × 9,35 μ. Célula de 23,37 μ, conteniendo 16 autosporos esféricos con membrana propia (lám. VI, 2).

Las dimensiones extremas de las células libres varian de 4,53 μ a 23,37 μ. Las dimensiones de las células madres que contienen autosporos generalmente oscilan de 12 μ a 20 μ, raramente pasan de esta última medida como en el caso que acabamos de

mencionar. Las dimensiones de los autosporos varian de 3,77 μ hasta 9,81 μ siendo las dimensiones mas comunes la de unos 6 μ. Dijimos que a veces los autosporos de una célula madre son de distintos tamaños. Asi medimos una célula madre de 12,08 μ de diámetro con 4 autosporos: 2 de 7,55 μ y 2 de 6,04 μ. Cuando los autosporos son numerosos 15—20 o más, sus dimensiones son reducidas, en cambio cuando se forman por pares son voluminosos. Unicamente hemos anotado las dimensiones de los autosporos completamente formados, es decir ya rodeados por una membrana propia.

Estudio citológico:

La *observación al estado fresco* de las preparaciones montadas con una gotita de agua o de solución fisiológica, permite apreciar que la membrana de las células es refringente y suficientemente gruesa para dar la impresión de un doble contorno. El contenido celular aparece homogéneo, granuloso, resaltando únicamente, por su refringencia, los corpúsculos grasos.

La observación en campo obscuro, no permite apreciar otro detalle; el protoplasma es ópticamente vacío.

Coloraciones vitales:

Con rojo neutro: Revela que existen una o varias vacuolas globulosas en el interior de las células. Por la acción de este colorante, la metacromatina que se encuentra en las vacuolas, precipita o flocula en forma de granos o de bastoncitos teñidos en rojo y animados de vivos movimientos brownianos (uno o varios por cada vacuola). Pocos instantes después se inmovilizan, se adhieren a la pared vacuolar haciendo a veces hernia hacia el protoplasma, adquieren las formas de calotas, medias lunas, de anillos y finalmente vuelven a disolverse en el jugo vacuolar al cual comunican un tinte rojo o rasado (lám. VI, 9 y 10).

En los autosporos con membrana propia hemos observado la existencia de numerosas vacuolas pequeñas que de primera intensión se colorean uniformemente, probablemente porque son pobres en agua (lám. VI, 8).

Coloraciones con violeta Dahlia o verde Janus:

Suspendiendo material de cultivos frescos de nuestra *Prototheca* en una gota de cualquiera de estos colorantes convenientemente diluidos, sobre un porta-objeto y prolongando su contacto durante 15, 20 minutos o media hora antes de cubrir y observar, pudimos apreciar la existencia de un condrioma constituido por bastones y cortos filamentos flexuosos y a veces ramificados. Con mucha facilidad se hinchan, se deforman y aparecen como elementos fusiformes, globulosos, esferas o asas huecas (lám. VI, 13 y 14).

Coloraciones post-vitales:

Con la solución de Lugol: Cuando se examinan las preparaciones montadas en este líquido hechas con material procedente de cultivos en medios azucarados, se nota que las células son ricas en reservas de glucógeno que se presentan en forma de masas globulosas de diferentes tamaños (lám. VI, 6 y 7), coloreadas en pardo caoba.

Con el Sudan III láctico: Las reservas grasas se colorean en rojo y se presentan como numerosos corpúsculos acumulados en la parte central de la célula o como glóbulos mas voluminosos y escasos (lám. VI, 11 y 12).

No queremos cerrar este estudio vital citológico y post-vital, sin antes hacer notar que en las células tratadas por los colorantes vitales o por el Lugol, el núcleo es visible como una masa globulosa de posición central o excéntrica, pudiéndose en él distinguir la membrana nuclear, el nucleolo siempre perfectamente central y la cariolinfa. Nunca observamos red alguna de cromatina.

También notamos que la membrana celular es particularmente sensible a los líquidos que no son isotónicos y emite apéndices mucosos hialinos y homogéneos que llegan a fusionarse con los de una célula vecina (lám. VI, 10, 11 y 13).

Estudio citológico previa fijación:

El empleo de los fijadores de Bouin, Jungers, Meves modificado, mezcla de Flemming y líquido de Altmann y las coloraciones subsiguientes con la técnica de este último autor o por la hematoxilina férrica de Heidenhain, nos permitió recoger las siguientes

observaciones: Por el procedimiento de ALTMANN no hemos obtenido preparaciones nítidas; las células se presentaban uniformemente teñidas en rojo.

Con los fijadores de BOUIN, JUNGERS y la mezcla débil de FLEMMING y coloración por la hematoxilina férrica, obtuvimos en cambio buenos resultados.

Con el líquido de MEVES modificado por MANGENOT, tuvimos los mismos fracasos que con el ALTMANN y como recogiéramos la impresión de que las células eran muy sensibles a la concentración de estos fijadores, se nos ocurrió diluirlos con 4 volúmenes de agua destilada, obteniendo así excelentes resultados.

Las células poseen un solo núcleo que se divide por amitosis en el momento de formar los autosporos. Estas divisiones son simultáneas y deben ocurrir muy rapidamente porque aún cuando se examinen cultivos de pocas horas hay que recorrer varias preparaciones para encontrar una faz de división nuclear.

El condrioma está constituido por filamentos ramificados que parecen converger hacia el núcleo. La morfología de este sistema es la misma que la observada al estado fresco.

Finalmente queremos hacer notar que para efectuar este estudio citológico con fijaciones previas, nos hemos visto obligados a emplear material de cultivos en medios pobres como el agar-caldo, pues en éstos las células son pobres en reservas que toman los colorantes y dificultan la observación de la arquitectura celular.

Caracteres fisiológicos:

Temperatura óptima de desarrollo: 30°C. Las colonias en agar-miel tenían las siguientes dimensiones al cabo de 18 dias de incubación: a 18°: 1 cm. de diámetro, a 30°: 2 cm. y a 37°: 1 y $^1/_2$ cm.

Acción sobre los hidratos de carbono: No hace fermentar ni acidifica los siguientes hidratos de carbono: glucosa, galactosa, lactosa, maltosa, sacarosa, rafinosa, sorbitol y manitol. Se efectuaron dos series de experiencias, una en tubos de ensayo conteniendo agua de levadura y 2 % de los diferentes hidratos de carbono disueltos en agua y esterilizados aparte. Los tubos fueron purgados de aire por ebullición, sembrados una vez frios y cubiertos en una altura de unos 4 mm. con la siguiente mezcla estéril para apreciar el desprendimiento gaseoso: vaselina líquida —1 parte, parafina fusible a 50°—5 partes.

La otra experiencia se hizo utilizando agar-caldo (desprovisto previamente de hidratos de carbono), las diferentes fuentes carbonadas e indicador de ANDRADE.

Auxanograma de los hidratos de carbono (poder electivo de los azúcares): Sembramos el medio de BEIJERINCK cuando aún estaba fundido a 45° con abundante material de un cultivo fresco de *Prototheca*, volcamos en cajas de PETRI, y una vez el medio sólido y secado en la estufa, depositamos con una lanceta en la superficie del medio, cerca del borde de la caja, los diferentes hidratos de carbono correspondientes a otros tantos sectores marcados con lapiz graso en el fondo de la caja de PETRI. La incubacion se efectuo a 30° con la tapa hacia arriba, haciendose dos lecturas; una a las 48 hs. y otra al cabo de 5 dias con los siguientes resultados: positivo para la glucosa y levulosa, positivo débil para la manosa y galactosa, negativo para la lactosa, maltosa, sacarosa, rafinosa, xilosa, inulina, dextrina, almidón.

Auxanograma del nitrógeno: Esta experiencia fué conducida en la misma forma que la anterior empleando el siguiente medio de cultivo propuesto por LODDER: glucosa 2 gr., fosfato monopotásico 0,1 gr., sulfato de magnesio 0,05 gr., agar lavado 2 gr., agua destilada 100 cm^3. La caja de PETRI fué igualmente incubada con la tapa hacia arriba y el resultado de las lecturas efectuadas a las 48 hs. y a los cinco dias, fué el siguiente: positivo para la peptona, negativo para la asparagina, urea, sulfato de amonio y nitrato de potasio.

Leche tornasolada: no la modifica. Mosto gelatinado: no es licuado.

Celulosa: no es atacada. Alcohol etílico al 3 %: Desarrollo escaso.

Inoculaciones experimentales:

El 14 de junio de 1939 fue inoculado el conejo n° 365 de 1.800 gr. de peso por via intravenosa con 2 cm de una suspensión de nuestra *prototheca* en solución fisiológica y filtrada por algodón. Su opacidad era tal que permitía ver claramente a su través, un trazo de lapiz graso hecho en un tubo de ensayo de 180 × 18 mm.

Este animal murió casi un mes después, el 12 de Julio, y en la autopsia encontramos

una peritonitis fibrinopurulenta con moderado derrame, sin parásitos. Derrame claro en pericardio y pleuras. El hemocultivo en agar-mosto incubado a 30°, permaneció estéril.

Otro *conejo n° 330*, fué inoculado en el testículo el mismo día que el anterior con $^1/_2$ cm^3 de la misma suspensión. Murió 15 dias después, el 3 de Julio de 1939 y en la autopsia encontramos ambos testículos aproximadamente del mismo tamaño, pero el inoculado presentaba en una extensión como de 3 a 4 mm. una serie de nodulitos amarilentos cuyo examen microscópico reveló contener el microrganismo en cuestión. Los cultivos efectuados con material tomado de esta zona alterada dieron lugar al desarrollo de la *Prototheca*.

El 14 de Junio inoculamos por via testicular con $^1/_2$ cm^3 de la suspensión de material de un cultivo de *Prototheca* que mencionamos mas arriba, la *cavia n° 356*. Murió 10 dias después presentando en la autopsia un derrame peritoneal seroso límpido y el testículo inoculado algo más pequeño que su homólogo del lado opuesto, adherido a la vaginal y con una mancha pardusca.

Cavia 348. Inoculada por via peritoneal el 14 de Junio con 1 cm^3 de la suspensión de nuestro microrganismo. Murió 5 dias después observandose en la autopsia el peritoneo parietal algo congestionado, siendo en cambio francamente congestivas las capsulas suprarrenales.

Cavia n° 332. Inoculada el mismo día que la anterior y con el mismo material (1 y $^1/_2$ cm^3.) por via subcutánea. Continúa con vida hasta el presente.

Cavia n° 390. Inoculada por via intratesticular el 11 de Agosto con $^1/_2$ cm^3. de un cultivo en caldo glucosado con órganos fresco de conejo, de 4 dias de incubación a 30°. Este cultivo correspondía al quinto pasaje en estos medios efectuados con el objeto de provocar en esta alga modificaciones morfológicas o biológicas. Esta cavia murió 17 dias después, presentando en la autopsia las siguientes particularidades: pequeños ganglios inguinales, ligerísimo derrame peritoneal límpido, testículo inoculado más pequeño que su homólogo del lado opuesto con una zona amarillenta en el punto de inoculación, bazo aumentado de volúmen.

Las preparaciones microscópicas efectuadas con el líquido peritoneal, no permitieron observar microrganismo alguno, habiéndose obtenido el mismo resultado con las preparaciones por impresión del bazo y testículo. Sin embargo las siembras con material de la zona alterada del testículo dieron lugar a la vegetación de nuestra *Prototheca*.

Cavia n° 339. Inoculada el mismo día que la anterial y con el mismo material (2 cm^3.) por via peritoneal. Murió también a los 17 dias presentando en la autopsia un ligerísimo derrame peritoneal límpido y el bazo aumentado de volúmen. La observación microscópica del líquido peritoneal no permitió descubrir al germen inoculado, igualmente los cultivos con un trozo de bazo triturado, permanecieron estériles.

Consideraciones:

Por sexta vez en la bibliografía mundial y por primera en la Sud-americana, estudiamos un alga aclórica del género *Prototheca* cuyos primeros representantes fueron descubiertos hace 45 años por Krüger.

Este hallazgo nos ha brindado la oportunidad de estudiar a fondo su morfología, citología y fisiología.

Salvo las *Protothecas portoricensis* y *P. Zopfii*, las demás fueron incompletamente estudiadas, a tal punto que algunas de las especies o variedades descriptas no podrán probablemente ser identificadas en el futuro.

Insertamos a continuación un cuadro comparativo de las especies bien descriptas tomando los datos del libro de Henneberg y de la publicación de Ashford y colaboradores.

Nuestro microrganismo difiere de los mencionados por sus caracteres morfológicos y sus propiedades fisiológicas por lo cual creamos una especie nueva, *Prototheca Ciferrii* n.sp. Negroni y Blastein, con el siguiente diagnóstico: „Células vegetativas hialinas, uninucleadas de 4,50 a 23,37 μ de diámetro, globulosas o subglobulosas en los medios azucarados, elípticas o más raramente piriformes o arriñonadas en los medios pobres o desfavorables. Autosporos uninucleados generalmente esféricos desde 3,77 μ hasta 9,81 μ

y cuyo número oscila de dos a más de veinte. Forma hipnosporos (células durables). Facilmente cultivable formando en los medios de cultivo solidos colonias planas, blanquecinas, mates y pastosas (semejantes a las colonias de los hongos levuriformes) y en los medios líquidos peliculas grasosas que trepan por las paredes del recipiente. No hace fermentar los hidratos de carbono. Auxanograma de los azucares: positivo para la glucosa y levulosa, positivo débil para la manosa y galactosa y negativo para los demás. Auxanograma del nitrógeno: positivo para la peptona, negativo para la asparagina, urea, sulfato de amonio y nitrato de potasio.

Temperatura óptima de crecimiento: 30°. Patógena para los animales de laboratorio. Habitat: epidermis de papa [1]).

En base a nuestros estudios proponemos modificar ligeramente la definición del género *Prototheca* dada por KRÜGER:

„Células incoloras esféricas o menos frecuentemente ovales o piriformes, rodeadas generalmente de una envoltura mucosa, sin cromatóforos ni pirenoides, con un solo núcleo y gotitas de grasa. Multiplicación endógena por dos o más autosporos liberados por ruptura de la membrana de la célula madre. Se observan aplanosporos de reposo o hipnosporos con una membrana espesa y un contenido protoplasmatico rico. Zoosporos ausentes. Facilmente cultivables formando en los medios sólidos colonias pastosas como las de los hongos levuriformes. y en los líquidos un velo y un deposito. Especie tipo: *Prototheca Zopfii* KRÜGER, 1894".

Hemos elegido esta especie tipo por haber sido la mejor estudiada de las que sirvieron a KRÜGER para la creación de su género.

Resumé.

Pour la première fois dans la bibligraphie Sud-américaine, nous étudions la morphologie et physiologie d'une algue achlorique du genere *Prototheca* KRÜGER, isolée de l'épiderme d'une pomme de terre.

Nous admettons la définition du genre *Prototheca* donnée par PRINZT avec les modifications suivantes: „Cellules incolores sphériques ou moins fréquemment ovales ou piriformes, entourées généralement d'une enveloppe muqueuse, sans chromatophore ni pyrenoïde, avec un seul noyau et des gouttelettes graisseuses.

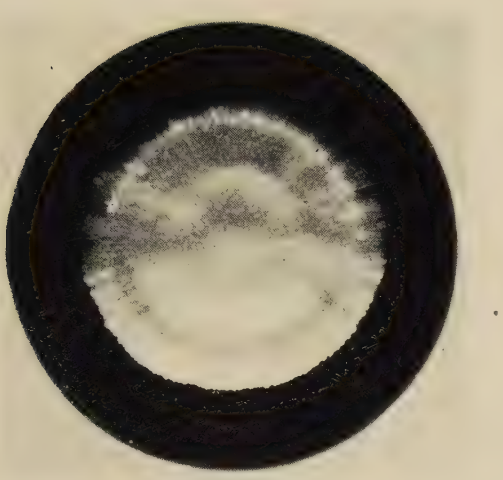
Mulptiplication endogène par deux ou plusieurs autospores libérés par rupture de la membrane de la cellule mère. On observe des aplanospores de repos (hypnospores) avec une membrane epaisse et un contenu protoplasmique riche.

Zoospores: absents. Facilement cultivables donnant sur les milieux solides des colonies cremeuses (comme celles des champignons levuriformes) et dans les milieux liquides un voile et un dépôt. Espèce type: *Prototheca Zopfii* KRÜGER, 1894".

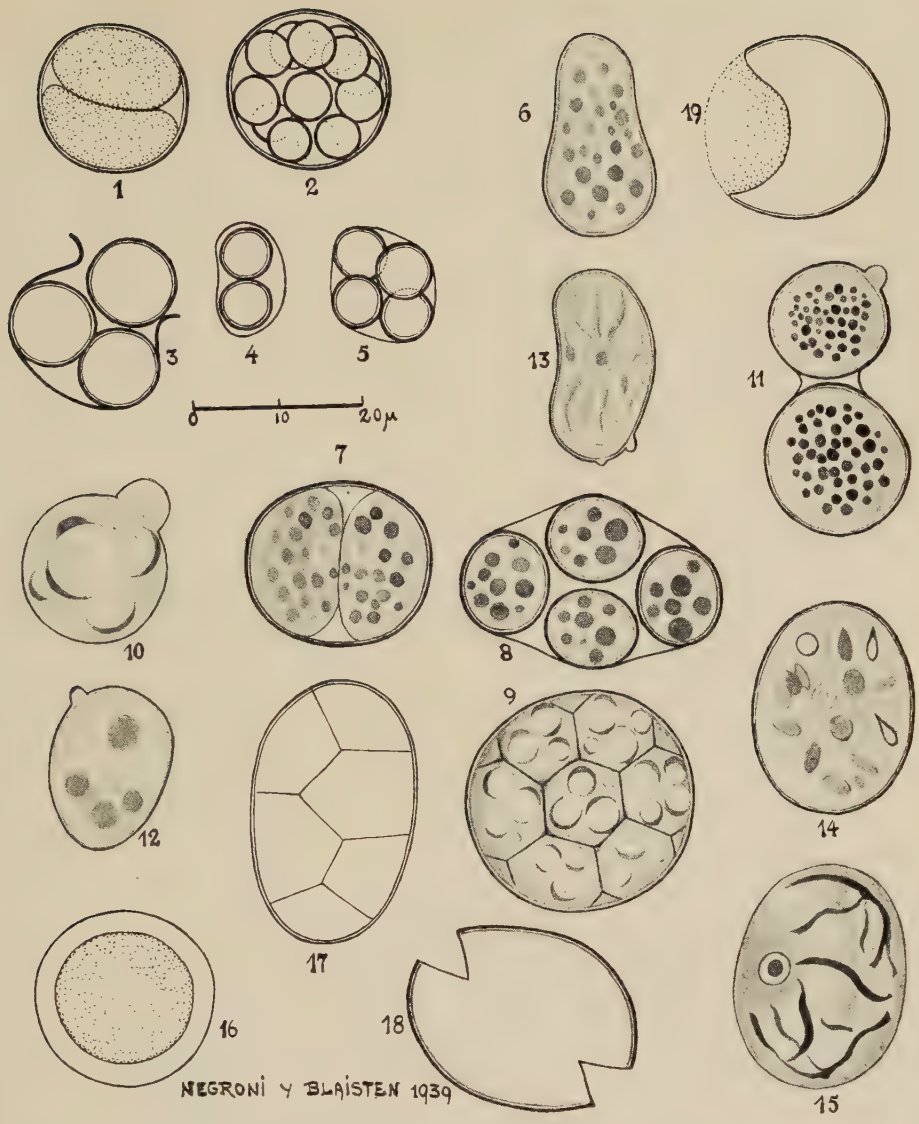
Nous proposons cette espèce type parce qu'elle a été la meilleur étudiée des souches qui ont servi à KRÜGER pour la création de son genre.

[1]) *Prototheca Ciferrii* NEGRONI et BLASTEIN, 1940.

„Cellulae vegetativae hyalinae mononucleatae aut quasi globosae in mediis saccharinis; ellipticae et raro cum forma piri aut renis in impropriis mediis 4,50 μ ad 23,37 μ diametri. Autospori mononucleati elliptici aut frequentius sphaerici 3,77 μ ad 9,81 μ diametri, in numero duo usque ad plusquam viginti in propriis mediis. Hipnosporos (hoc est durabilis cellulae) format. Hujus cultivus facile obtinetur formans in solidis mediis planas colonias albidas non nicantes habentes pastae firmitatem (sicut fungorum cum forma fermenti) et in liquidis mediis cum crassa pellicula qui ascendit per parietem recipientis. Hidrocarbonatos non fermentat. Hidrocarbonatorum auxanograma: glucosae et levulosae positivum, manosae et galactosae parum positivum: disacaridis et rafinosae negativum. Nitrogeni auxanograma: peptonae positivum, asparaginae, ureae, amonii sulphato et kalii nitrato, negativum. Animalibus laboratorii nociva". Habitat: Cuticula Solani tuberosi, Argentina.



Colonia gigante de la *Prototheca Ciferrii* Negroni y Blaisten, en mosto gelatinado de 50 dias de incubación a temperatura ambiente.



Diversos aspectos microscópicos de la *Prototheca*. 1 a 5 elementos dibujados con la cámara clara (escala 0 a 20μ) de un cultivo en agar miel. 6 y 7, reservas de glucógeno teñidas por el Lugol. 8, 9 y 10 vacuoma en las celulas madres y en los autosporos tratados por una solución de rojo neutro. 11 y 12, reservas grasas coloreadas por el Sudan III láctico. 13 y 14, condrioma visto en coloración vital presentando alteraciones vesiculosas. 15, núcleo y condrioma teñidos por la hematoxilina férrica de Heidenhain. 16, célula durable. 17, célula madre dividida en elementos poligonales (futuros autosporos). 18, membrana vacía y estallada por dos puntos por los cuales han salido los autosporos. 19, célula en media luna.

	Pr. moriformis KRÜGER, 1894	*Pr. Zopfii* KRÜGER, 1894	*Pr. portoricensis* A.C.D., 1930.
Células vegetativas	Elipsoideo-ovales 13 a 15 μ (K).	Globulosas o sub-globulosas. De 14 a 16 μ (K), 10—12 × 7—11 μ (H), 9 a 16 μ (A.C.D.).	Subelípticas. 4—10 × 4—13 μ, normalmente 6—10 × 6—8 μ.
Membrana	Interna celulósica, externa muscilaginosa. Membrana celulósica coloreable por el cloruro de zinc y soluble en el reactivo de Schwartz.	No coloreable por el cloruro de zinc e insoluble en el reactivo de Schwartz.	Se tiñe debilmente por el cloruro de zinc. Insoluble en el reactivo de Schwartz.
Autosporos	Forma?, número?, dimensiones?.	Esféricos. Número: 2 a 9(H), generalmente 4 a 8 (A.C.D). 6 a 9 μ generalmente 7 a 8 μ (K), 5,5—7,5 × 4—6,5 μ (H).	Esféricos. Numero: 1 a 4, generalmente 2. De 4 a 9 μ, generalmente 6 a 7 μ de diámetro.
Temperaturas de crecimiento.	Optima: 29—31°, Mx :38°, Mn: 6—10°.	Optima: 25°, Mx: 30, Mn: 6—10°.	Optima: 30—32°, Mx: 36—38°, Mn:?
Fermentaciones de hidratos de carbono	?	No fermentan.	No fermentan.
Auxanograma de los hidratos de carbono	Asimila glucosa, galactosa glicerina (lactosa y maltosa).	Id. que *Pr. moriformis*; debilmente disacáridos. No asimila pentosas y trisacáridos. (A.C.D).	Asimila preferentemente: glucosa galactosa y levulosa; debilmente: maltosa, sacarosa, lactosa, dextrina, almidón y glicerol. No asimila: trisacáridos y pentosas.
Auxanograma del nitrógeno	Asimila peptona, asparagina, tartrato ácido de amonio y sales inorgánicas de amonio. No asimila nitratos.	Id. que *Pr. moriformis*.	Asimila facilmente: peptona; debilmente: asparagina, tartrato ácido de amonio y cloruro de amonio. No asimila: nitratos, nitritos ni glicocola.
pH del medio.	?	Tolera bien una fuerte acidez y menos bien la alcalinidad.	No modifica el PH de 6,4 en los medios sin indicador. El pH desciende a 4,5 en los medios con bromo-timol-azul.
Habitat	Secreción mucosa de *Tillia*.	Secreción mucosa de *Ulmus*.	Intestino en un caso de *sprue*.

	Pr. portoricensis var. *trispora* A.C.D., 1930.	*Pr. Ciferrii* NEGRONI y BLAISTEN n.sp.
Células vegetativas	Casi redondas. De 6 a 16 × 7 a 26 μ, normalmente 10 × 10 μ.	Globulosas o sub-globulosas en los medios azucarados. Elípticas, piriformes o arriñonadas en los medios pobres. De 4,50 μ a 23,37 μ.
Membrana.	Id. que *Pr. portoricensis.*	Capa externa mucosa.
Autosporos	Esféricos. Numero: 1 a 6, generalmente 3. Dimensiones: 5 a 12 μ, generalmente 7 a 10 μ.	Generalmente esféricos. A veces subglobulosos. Número: de 2 a 20 o más aún. Dimensiones: de 3,77 μ a 9,81 μ, generalmente 6,04 μ.
Temperaturas de crecimiento	Id. que *Pr. portoricensis.*	Optima: 30°.
Fermentaciones de hidratos de carbono	No fermentan.	No fermentan.
Auxanograma de los hidratos de carbono	Asimila preferentemente: glucosa, galactosa y maltosa; debilmente: sacarosa, levulosa, lactosa, dextrina, almidón y glicerol. No asimila: trisacáridos y pentosas.	Positivo para la glucosa y levulosa. Positivo débil: Manosa y galactosa. Negativo: lactosa, maltosa, sacarosa, rafinosa, xilosa, inulina, dextrina y almidón.
Auzanograma del nitrógeno	Id. que *Pr. portoricensis.*	Positivo para la peptona. Negativo para la asparagina, urea, sulfato de amonio y nitrato de potasio.
pH. del medio	No modifica el pH de 6,4 en los medios sin indicador. Desciende el pH. a 5,1 en los medios con bromotimol-azul.	No modifica el pH de los medios de cultivo con diferentes hidratos de carbono.
Habitat	Intestino en un caso de *sprue.*	Epidermis de *papa.*

Comme notre souche diffère par ses dimensions, le nombre d'autospores et ses propriétés physiologiques des espèces qui ont été bien décrites, nous créons une espèce nouvelle dediée au grand microbiologiste italien CIFERRI, *Prototheca Ciferrii* NEGRONI et BLASTEIN, 1940, avec le suivant diagnostique „Cellules végétatives hyalines, uninuclées de 4,50 μ a 23, 37 μ de diamètre, globuleuses ou subglobuleuses dans les milieux sucrés; elliptiques ou plus rarement piriformes ou réniformes dans les milieux pauvres. Autospores uninuclées, elliptiques ou plus fréquemment sphériques en nombre de 2 à plus de 20, dont les dimensions varient de 3,80 μ jusqu'à 10 μ. Hypnospores (cellules durables) présents.

Dans les milieux de culture solides elle forme des colonies blanchâtres, mates et pâteuses et dans les milieux liquides un voile graisseux et un dépôt. Elle ne fait pas fermenter les hydrates de carbon. Auxanograme des sucres: positif pour le glucose et levulose, positif faible pour le mannose et galactose, négatif pour les autres. Auxanograme de l'azote: positif pour la peptone négatif pour l'asparagine, urée, nitrate de potassium et sulphate d'ammonium.

Lait: n'est pas modifié. Gelatine: n'est pas liquefié. Alcool éthylique à 3%: developpement pauvre.

Témperature optima de développement: 30°C.

Pathogène pour les animaux de laboratoire.

Habitat: épiderme de pomme de terre."

Summary.

We have studied for the first time in the South-american literature, the morphology and physiology of an achloric Alga of the genera *Prototheca* KRÜGER, isolated from the epidermis of a potato.

We accept PRINZT's definition of the genera *Prototheca* with the following modifications: „Colorless, spherical or less frequently oval or piriform cells, generally surrounded with a mucous envelope, without chromatophore or pyrenoide, mononucleated and with oil droplets.

Endogenous multiplication by two or many autospores which are liberated by rupture of the membrane of the mother cells. Resting aplanospores (hypnospores) with a thick membrane and rich protoplasmic containts. Zoospores: absent.

Easily cultivated forming on solid media yeast-like colonies of pasty consistency and a faint velum and deposit in liquid media. Type species: *Prototheca Zopfii* KRÜGER, 1894". We select this species as type because it has been the best studied of the two especies which served KRÜGER to create the genera *Prototheca.*

As our strain differs by its size, number of autospores per mother cell and by its physiological properties from the other properly described species, we described it as a new species dedicated to the great italian microbiologist CIFERRI, *Prototheca Ciferrii* NEGRONI and BLASTEIN, 1940, with the following diagnosis: „Hyalin and mononucleated vegetative cells of 4.50 μ to 23,37 μ of diameter; globose or subglobose in sugared media, elliptical or less frequently piriform or kidney-shape in poor media. Mononucleated and elliptical or more frequently spherical autospores, varying in number from 2 up to 20 or still more, from 3,80 to 10 μ of diameter. Hypnospores (resting cells) present. It forms on solid media whitish and dull colonies of pasty consistency (yeast-like colonies) and in liquid media a faint velum and deposit. Carbohydrates fermentation: negative. Carbohydrate auxanograma: dextrose and levulose positive, mannose and galactose slightly positive, bisaccharides and raffinose negative. Nitrogen auxanograme: peptone positive, asparagine, urea, ammonium sulphate and potassium nitrate negative. Milk not changed. Gelatine not liquefied. 3% ethylic alcohol: poor development.

Optimum temperature for growth: 30°C.

Pathogenic for laboratory animals.

Habitat: epidermis of potato."

Bibliografia.

Saccardo, P. A., Sylloge Fungorum, vol. XL, p. III, 1895, pp. 458—459. — Oltmanns, F., Morphologie und Biologie der Algen. Jena. Bd. I, 1904, Bd. II, 1905. — Henneberg, W., Handbuch der Gärungsbakteriologie. II Auf., Berlin, 1926, Bd. I—I. — Engler, A., Die Natürlichen Pflanzenfamilien 3 Bd., 1927. (Chlorophyceae, Printz). — Ashford, B. A., Ciferri, R. and Dalmau, L. M., Arch. f. Protistenk., vol. 70, 1930, pp. 619. — Engler-Diels, Syllabus der Pflanzenfamilien. Berlin, 1933. — Redaelli, P. et Ciferri, R., Boll. Sez. Italiana Soc. Internat. Microbiologia, fasc. VIII—IX, Agost.—Sept., 1935. — Redaelli, P. e Ciferri, R., Boll. Ist. Sieroter. Milanese, vol. XV, 1936, fasc. III, pp. 154—170. — Redaelli, P. e. Ciferri, R., Atti del terzo Congr. Studi coloniali, Firenze 12—17 Aprile, 1937. — Langeron, M. et Guerra, Ann. de Parasit. humaine et comp., t. XVI, 1938, n° 1, pp. 36—84 n° 5, pp. 429—476, n° 6, pp. 481—525.

Die Ausrottung der Tuberkulose durch AO-Impfung

von

Prof. Dr. R. Arima.
(*Arima-Institut für experimentelle Medizin in Ōsaka, Japan*)

Mit 2 Figuren im Text.

Diese Arbeit war für die XI. Konferenz der internationalen Vereinigung zur Bekämpfung der Tuberkulose in Berlin vorbereitet.

I. Einführende Tatsachen betr. AO: Sterilität, Nativität, Resorbierbarkeit, Valenz, Echtheit, Heilwirkung bei Impftuberkulose, Antigeneinheit, Diagnosticum.
II. Methode der AO-Impfung. AO Nr. I, AO Nr. II, AO Nr. III.
III. Entwicklungsstufen und Umfang der bisher durchgeführten AO-Schutzimpfung.
IV. Erfahrungen der japanischen Wehrmacht mit der AO-Impfung.
V. Ergebnisse der bezirksmässig durchgeführten AO-Impfungen: Beispiel der völligen Ausrottung der Tuberkulose: Dorf Azuki; die Impfungen in 50 über ganz Japan verstreuten Ortschaften sowie die in der Provinz Tottori. Hierzu eine Kartenskizze.
VI. Einzigartigkeit der AO-Massenimpfungen, soziale Auswirkung derselben; das Wesentliche im Kampfe gegen die Tuberkulose ist die Massenimpfung; ein Wort über „AO und B.C.G.".
VII. Durch AO-Impfung bewirkte, günstige Nebenresultate.
VIII. Schlussbetrachtung.
AO-Schrifttum.

I. Einführende Tatsachen.

Im Jahre 1929 habe ich zum ersten Male über die Ergebnisse der AO-Impfung berichtet (12). Auf der 91. Versammlung Deutscher Naturforscher und Ärzte in Königsberg habe ich Ausführliches darüber vorgetragen. Im Jahre 1933 habe ich wiederum in der Deutschen med. Ws. Nr. 30 über „Wesen und Bedeutung des Tuberkulosevakzins AO" und im Jahre 1937 weiteres über „Die erfolgreiche Bekämpfung der Tuberkulose mittels AO" (47) mitgeteilt. In den letzten 6 Jahren haben wir in Japan ganz besonders aufschlussreiche und wertvolle Erkenntnisse hinsichtlich der Tuberkulosevorbeugung durch AO-Impfung gemacht.

Zunächst seien die 8 theoretisch-wissenschaftlichen Grundlagen des AO angeführt, die alle unsere eigenen Forschungsresultate und nur dem AO eigentümlich sind.

Ich ging von der Erwägung aus: die künstliche Tuberkuloseimmunität ist nur die Folgeerscheinung einer spezifischen biologischen Reaktion des Organismus auf parenteral eingeführte, artfremde Eiweisskörper des Tuberkelbazillus. Die damalige Anschauung betreffend Entstehung oder Erzeugung der Tuberkuloseimmunität erschöpfte sich in der einzigen Schulansicht, dass diese Immunität nur durch eine Infektion mit lebenden Bazillen hervorgerufen werden könnte. Nun ist es selbstverständlich, dass zum Zwecke der Erzeugung einer künstlichen Tuberkulose-Immunität beim Menschen

eine derartige Infektion nicht in Frage kommen kann. Wenn also Tuberkulose-Immunität künstlich erzeugt werden soll, ohne Infektion hervorzurufen, so müssen Tuberkelbazillen gefunden werden, die zwar *steril* ,aber *in immunbiologischem Sinne lebend* sind. Das sind also Bazillen, deren Fortpflanzungsfähigkeit garantiert vernichtet, deren Bakterieneiweiss jedoch unentartet erhalten geblieben ist.

Lebende Tuberkelbazillen werden durch Aufbewahren bei Eisschranktemperatuur in physiologischer Kochsalzlösung, also durch Fehlen der zu ihrem Gedeihen notwendigen Nahrung und Wärme, aber unter Verhütung von schädigenden physikalisch-chemischen Einflüssen, allmählich in einen Zustand der Auskeimungsunfähigkeit gebracht, und so wird ihre Sterilität erreicht. Diese Sterilität des AO ist kulturell und tierexperimentell garantiert. Aber sein Bakterienprotoplasma ist völlig unverändert, d.h. es ist *nativ*. Die Immunität, welche durch Einführung dieses nativen Tuberkelbazillenprotoplasmas erzeugt wird, soll logischerweise mit derselben identisch sein, die durch Infektion mit lebenden Bazillen resultiert. Wie die noch zu erklärenden, schätzbaren Eigenarten des AO gerade von dieser Nativität abhängig sind, das beweist, dass sie z.B. durch einmaliges Kochen sofort aufgehoben werden können.

Das Haupthindernis nun für die Verwendung so vieler Tuberkelbazillenpräparate ist die Schwerresorbierbarkeit durch die Wachssubstanzen des Bazillus. Denn diese hemmt den Proteinkörper des Bazillus an der Entfaltung seiner antigenen Wirkung und ruft anderseits die bekannte Fremdkörperwirkung hervor, die an den Applikationsstellen lokale Schädigungen entstehen lässt.

Die Befreiung der Bazillen von den wachsartigen Substanzen gelingt bekanntlich sehr leicht auf chemischem Wege; leider aber wird dabei die Protoplasmanativität so geschädigt, dass das ganze Verfahren illusorisch wird.

Unser Verfahren besteht in folgendem: wir setzen den Kulturmedien eine Saponinart aus Sapindus mukuroji japonica zu und befreien dadurch die Bazillen von den Wachssubstanzen, ihrer Säurefestigkeit. Wo das nicht ganz möglich ist, kann die herabgesetzte Säurefestigkeit durch Anwendung einer Lipasse noch vermindert werden. Ausserdem autolysieren die wachsarmen Bazillen während der mehr als 2 Jahre notwendigen Herstellungsperiode des Präparates zum grössten Teil, so dass man in ihm nur sehr wenige und lediglich nicht mehr säurefeste Bazillen nachweisen kann. Daher wird es von den Körpersäften leicht aufgelöst, kann durch diese *Resorbierbarkeit* seine antigene Wirkung in hinreichender Weise entfalten und ruft keine lokalen Schädigungen hervor.

Was nun die *Valenz des AO* betrifft, so hatten wir unter den vielen Tuberkelbazillenstämmen die wenigen herauszufinden, die die stärksten immunisatorischen Fähigkeiten besitzen. Unter stark virulenten Stämmen fanden wir zuerst einen geeigneten im Jahre 1918 in Ōsaka. Heute wird zur Herstellung des AO nicht nur dieser Stamm, sondern es werden noch zahlreiche andere, hochvirulente und stark immunisierende Stämme, auch aus anderen Erdteilen, benutzt. So stellt sich AO als ein *polyvalentes Tuberkulosevakzin* dar.

Hinsichtlich der *Echtheit des AO* als Tuberkulose-Immunogen sind für uns folgende Erwägungen wesentlich gewesen. Die allergischen Erscheinungen sind für den Organismus schädlich und nutzlos. Das erklärt sich dadurch, dass verschiedene allergische Erscheinungen selbst manche eigenartigen Krankheiten ausmachen. Dasselbe gilt auch für Infektionskrankheiten und somit auch für die Tuberkulose. Es sind die akute exsudative Pleuritis und Peritonitis, die chronische Gelenksynovialentzündung, die skrofulösen Entzündungen der Haut und Schleimhaut, die sympathische Ophthal-

mie und die verschiedenen, rezidivierenden Augenerkrankungen, ein Teil der akuten parenchymatösen Nephritis, das Bronchialasthma, der Morbus Basedowi, das spontane Glottisödem und die QUINCKE'sche Krankheit, habituelle Erkältung, die rezidivierende Melancholie u.s.w., auf die ich später im Kapitel VII noch eingehender zurückkomme. Die Schädlichkeit der allergischen Erscheinungen der Tuberkulose blieb bisher ohne grosse Beachtung, weil man sich an den Gedanken gewöhnt hatte, dass die Allergie eine untrennbare, ja sogar wichtige Begleiterscheinung der Immunität sei.

Nun wurde aber schon nach der Erfindung des AO die Erfahrungen gemacht, dass bei Verwendung des AO wohl eine tuberkulöse Immunität, aber kaum eine Allergie im tierischen Organismus entsteht, und das bei klinischer Anwendung desselben nur eine Heilwirkung, aber keine anaphylaktisierende Nebenwirkung erzielt wird. Uns scheint hierdurch erwiesen, dass Immunität und Allergie nicht mehr untrennbar sind. In ausführlichen Tierexperimenten gelang es AOYAMA (37) bei Tuberkulose Allergie ohne Immunität und umgekehrt nachzuweisen. Gemäss diesen Versuchen wird eine tuberkulöse Allergie wohl durch Haptene des Tuberkelbazillus, aber nicht durch native Bazillenproteine hervorgerufen. *AO ist ein immunisierendes Antigen aber enthält in den normalen Dosen kein anaphylaktisierendes Allergen*; denn die allergenen Bestandteile des Tuberkelbazillus werden beim AO während seines Herstellungsverfahrens fast vollkommen entfernt!

Ferner sei auf eine Eigenschaft des AO hingewiesen, die ganz entschieden einzigartig dasteht und keinem anderen Tuberkulosemittel zukommt. Es besitzt nämlich eine hervorragende *Heilwirkung bei experimenteller Tuberkulose*, d.h. also bei Impftuberkulose an Versuchstieren nach Eintritt der anatomischen Veränderungen (14). Und ohne diese zum Wesen des AO gehörende Erscheinung wäre es ganz unmöglich gewesen, zur *Bestimmung seiner Antigen-Einheit* fortzuschreiten. Denn die erfolgreichen therapeutischen Erfahrungen bei Impftuberkulose haben uns auch den Weg gezeigt, wie man an tuberkulös infizierten Kaninchenaugen durch Behandlung mit zu prüfenden AO-Präparaten den immunisatorisch-kurativen Wert des AO, also seine *Antigen-Einheit* bestimmen kann.

Um nämlich den Heilwert oder die Antigen-Einheit des AO zu bestimmen, wird folgendermassen verfahren:

Mehreren Gruppen von mit einer vorher geprüften, geeigneten Menge von humanen Tuberkelbazillen an der vorderen Augenkammer infizierten, weissen Kaninchen werden je nach der Gruppe steigende Dosen des zu prüfenden AO-Präparates je einmal in jeder Woche subkutan injiziert. Durch Beobachtung des Verlaufes lassen sich die Dosen von oben nach unten unterscheiden: 1) in lediglich reizende und deshalb schädliche, 2) in zwar reizende, aber auch günstig wirkende, 3) in unschädliche, aber wirksame, also *optimale* und 4) in unwirksame Dosen. Die so verschieden wirkenden Dosen bieten die Möglichkeit zu einer stufenmässigen Gliederung; jede Gruppe zeigt eine gewisse Höhe. Den in der untersten Grenze enthaltenen Wert, also die *kleinste der optimalen Dosen*, die nur Heilreaktion ohne unwillkommene Nebenerscheinungen zu bewirken vermögen, berechnet pro Kilogramm des Körpergewichtes des behandelten Kaninchens, nennen wir „eine Antigen-Einheit" und bezeichnen diese als „1AE".

Für die Zwecke der Therapie aller Tuberkulosearten wird 1AE pro kg des zu behandelnden Organismus angewendet, ohne dass diese Dosis beim weiteren Behandlungsverlaufe gesteigert wird.

Dass schliesslich das AO auch als ein vorzüglichtes Tuberkulosediagnosticum

verwendet werden kann, darauf kann ich hier nicht weiter eingehen und begnüge mich, auf die Literatur (23, 29, 34, 37, 41) zu verweisen.

Die beiden grössten Vorzüge des AO sind — das sei zusammenfassend nochmals betont — die Tatsachen, dass es erstens keine allergische Wirkung ausübt, sondern ausschliesslich Immunität hervorruft, und dass es zweitens eine hervorragende kurative Wirkung besitzt. Man kann die AO-Impfung daher bei bereits infizierten bezw. allergischen oder bei gesunden Menschen, überhaupt in jedem Alter ohne eine aus der Impfung resultierende Beeinträchtigung durchführen. Seine vorzügliche kurative Wirkung tritt bei allen Formen von tuberkulösen Erkrankungen ein; auch bei der bezirksmässig durchgeführten prophylaktischen Impfung lässt sich begreiflicherweise diese kurative Wirkung deutlich beobachten.

Wie gliedern sich nun die Bewohner einer tuberkulosedurchseuchten Gegend in bezug auf tuberkulöse Infektion? Es gibt: *a*) infizierte, doch praktisch gesunde Leute, *b*) infizierte, schwächliche und daher frühzeitig Behandlungsbedürftige, *c*) klinisch Kranke und *d*) noch nicht Infizierte.

Am zahlreichste sind glücklicherweise diejenigen, die zu der ersten Kategorie gehören, also zwar bereits infizierte, aber praktisch doch gesund sind. Dann folgen die zur zweiten Kategorie gehörenden und die schon klinisch Kranken. Am wenigsten kommen in solcher Umwelt noch nicht infizierte Menschen vor. „Ein bisschen tuberkulös ist ein jeder von uns", soll einmal ein alter Arzt — mit Recht! — gesagt haben. Wenn daher ein Tuberkuloseimpfstoff einerseits so reizend und schädlich ist, wie das Tuberkulin und alle die anderen Tuberkelbazillenpräparate, so kommt er für eine allgemeine Impfung nicht in Betracht, weil die Leute der drei oben genannten Kategorien sich zumeist tuberkuloseallergisch erweisen. Wenn anderseits ein Tuberkuloseimpfstoff wie B.C.G. tatsächlich im strengen Sinne des Wortes zur Schutzimpfung vor Infektion verwendet werden soll, so kann er nur eine äusserst beschränkte Anwendungsbreite haben. Unermesslich vorteilhaft ist daher ein Impfstoff wie AO selbst, der immunisierend wirkt und gleichzeitig eine hervorragende Heilwirkung zu entfalten vermag.

II. Methode der AO-Impfung.

Bis vor kurzem haben wir folgende einfache Methode durchgeführt. Erstes Jahr: es wird AO Nr. II in Intervallen von jedesmal einem Monate, im ganzen 5 mal injiziert. Zweites Jahr: man beginnt diese Impfungen ein Jahr nach der ersten Injektion, und zwar wieder mit AO Nr. II, einmal in je 4 Monaten.

Dieser bis vor einiger Zeit angewendeten Methode gegenüber verfahren wir neuerdings etwas anders. Und zwar aus folgender Erwägung heraus: da die AO-Impfung in der Tat in den meisten Fällen nichts anderes als eine frühzeitige Therapie an dem bereits infizierten Körper ist, so soll sie je nach Bedürfnis verschieden sein, zumal man in einem besonders stark heimgesuchten Bezirk die Tuberkulose doch tunlichst schnell auszurotten bestrebt sein wird. Die Erfahrungen haben folgendes gelehrt:

1) in den Fällen der oben genannten, zwar Infizierten, aber praktisch doch Gesunden und in den Fällen der noch nicht Infizierten wird AO Nr. III in Intervallen von jedesmal 4 Wochen 3 mal injiziert.

2) in den Fällen der bereits Infizierten und Schwächlichen wird AO Nr. II in Intervallen von jedesmal 3 oder 4 Wochen im ganzen 10 mal injiziert.

Es wird AO Nr. I, Nr. II und Nr. III geliefert. AO Nr. I enthält in 1 ccm 50 AE (Antigen-Einheiten) und wird lediglich für die Therapie bei jeder Form der tuberkulösen Erkrankungen angewendet. AO Nr. II enthält in 1 ccm 100 AE und AO Nr. III 200 AE; diese beiden Nummern werden, wie oben erwähnt für die Zwecke der prophylaktischen Impfung verabfolgt.

Die Menge jeder AO-Impfung wird je nach Körpergewicht in folgender Weise bestimmt: 1 ccm ist zu injizieren, wenn das Körpergewicht 50 kg oder mehr beträgt; bei Personen von geringeren Körpergewicht wird die Menge folgendermassen errechnet: für je 10 kg Körpergewicht 0.2 ccm werden verabreicht, also beispielsweise erhalten Personen van 40 kg Körpergewicht 0.8 ccm, solche von 25 kg 0.5 ccm, Kinder von 10 kg 0.2 ccm. Dagegen erhalten Schwangere in jedem Falle 0.8 ccm.

III. Entwicklungsstufen und Umfang der bisher durchgeführten AO-Schutzimpfungen.

AO wurde bis August 1939 therapeutisch an mehr als 3.000.000 Kranken fast aller Rassen und prophylaktisch an weit über 1.400.000 Menschen in allen Altern erfolgreich angewendet, ohne jede unwillkommene Nebenwirkung. Besondere Erwägung verdient die Einführung der AO-Impfung bei der japanischen Wehrmacht. Die Zahl der seit 1931 militärischerseits Geimpften betrug mehr als 500.000.

Was die Entwicklungsphasen der AO-Impfung betrifft, so reicht die erste Periode von 1924 bis 1926; es wurden nur wenige Menschen u. z. zunächst nur probeweise geimpft. Die zweite Periode beginnt 1927; die japanische Regierung lässt AO zum Handel zu. Seitdem — bis etwa 1931 — führt man bezirksmässige Impfungen in besonders stark tuberkulosedurchseuchten Bezirken durch, ferner begannen die probe-

Tabelle I

Die Zahl der mit AO Geimpften in den vier Perioden und bei den verschiedenen Gruppen

Perioden	Zahl der Gruppen und der Geimpften				Einzelfälle (2)
	aktives Militär und Heeresarbeiter (1)		Zivilbevölkerung in Gruppen		
	Zahl der Gruppen	Zahl der Geimpften	Zahl der Gruppen	Zahl der Geimpften	
I. Periode 1924—1926	0	0	9	8289	0
II. Periode 1927—1931	2	750	16	4372	47000
III. Periode 1932—1935	117	167040	110	46782	75000
IV. Periode 1936 bis August 1939	248	355003	883	672866	94000
Zusammen:	367	522793	1018	732309	216000
				insgesamt:	1.471.101.

Bemerkung: (1) Unter Gruppen sind hier Einheiten des Heeren (Regiment, Division u.ä., und der Flotte (Geschwader usw.) zu verstehen.
(2) Nach der Verbrauchsstatistik errechnete Einzelbehandlungsfälle der praktischen Ärzte und der Kliniken.

weisen Impfungen bei der japanischen Wehrmacht. Die dritte Periode reicht bis 1935. In dieser Periode nahmen die bezirksmässig durchgeführten Impfungen von besonders tuberkulös verseuchten Gebieten zu; besonders ist diese Periode derjenige wichtige Zeitabschnitt, in dem von den militärischen Behörden eine breite Anwendung genehmigt und auch durchgeführt wird. Die vierte Periode setzt etwa 1936 ein. Sie zeigt eine explosivartige Ausbreitung der AO-Impfung. Tabelle I auf Seite 5 gibt die Zahlen der bisher in Japan mit AO Geimpften in den verschiedenen Perioden.

In Tabelle II. wird die in Tabelle I aufgeführte Zivilbevölkerung nach Berufen geordnet angegeben.

Tabelle II

Aufteilung der in Tabelle I aufgeführten Zivilbevölkerung nach Berufsgruppen

Berufe bezw. vorberufliche Stufe	Zahl der Gruppen	Zahl der Geimpften
Säuglinge und Kleinkinder	18	1735
Schüler, Schülerinnen, Studenten und Lehrerschaft. .	541	216490
Beamte	60	17640
Privatangestellte	11	12026
Arbeiter und Arbeiterinnen	37	38029
Ganze Dorfschaften bezw. Marktflecken	219	442203
Sonstige	18	4186
Zusammen	1018	732309

IV. Erfahrungen der Japanischen Wehrmacht mit der AO-Impfung.

Es gibt in Japan auch ziemlich tuberkulosefreie Gebiete. Die aus diesen Gegenden stammenden Rekruten sind also im Gegensatz zu den aus tuberkulosedurchseuchten Gebieten kommenden völlig frei von tuberkulöser Infektion bezw. auch ohne erworbene Tuberkuloseimmunität. So waren z.B. von den 1933 eingezogenen Rekruten in Kanazawa, einer Stadt im Nordosten der Hauptinsel, 44.2% und in Hokkaidô 59.2% Mantoux-negativ. Von ihnen wurden infolge des engen Zusammenleben in den Kasernen eine beträchtliche Anzahl mit Tuberkulose infiziert, viele wurden tuberkulinpositiv oder erkrankten sogar an Tuberkulose.

Da Soldaten das am besten geregelte und hygienisch am besten überwachte Leben führen, gibt es natürlich, abgesehen von etwaigen Grippeerkrankungen, keinerlei Infektionskrankheiten in der Wehrmacht. Auch gegen Tuberkulose werden natürlich Vorsichtsmassregel angewendet; aber trotzdem kommt alljährlich eine ganze Reihe von Tuberkulosefällen vor. Der dadurch auch schon in Friedenzeiten hervorgerufene Ausfall bei der Truppe ist keineswegs unbedeutend; er steigert sich jedoch ganz ausserordentlich gelegentlich von Festlandsexpeditionen und kriegerischen Operationen in Gebieten, die so gut wie keine hygienischen Massnahmen kennen oder gar hygienische Einrichtungen besitzen. Unsere Erfahrungen in dieser Hinsicht haben die Bekämpfung der Tuberkulose zu einer der wichtigsten Aufgaben gerade auch der militärischen Gesundheitspflege gemacht.

Selbstverständlich ist, dass die kriegerischen Handlungen der letzten zwei Jahre auf die statistische Erfassung insofern eingewirkt haben, als bei den tempomässig kollossalen Aufmarschleistungen in China sowie der Dislozierung der Truppenverbände in unerhört weite Räumen des ostasiatischen Festlandes und des pazifischen Ozeans das mit den statistischen Erhebungen betraute Personal unter der Militärärzteschaft ebenfalls auseinandergezogen wurde und häufig wechselte. Freilich bin ich bestrebt, in gemeinsamer, enger Zusammenarbeit mit den militärärztlichen Behörden statistische Unzulänglichkeiten tunlichst bald zu beseitigen und das z.Zt. noch fehlende Material so schnell wie möglich herbeizuschaffen und bekannt zu machen. Denn gerade die Einführung der AO-Impfungen bei der japanischen Wehrmacht bedeutet die *autoritäre Anerkennung* des Mittels durch eine der machtvollsten Organisationen der Welt überhaupt, die, was ihre hygienischen Einrichtungen betrifft, anerkanntermassen mit an der Spitze aller Grossmächte marschiert. Ich werde hoffentlich auch recht bald in der Lage sein, darüber zu berichten, mit welchen Erfolgen die japanischen militärärztlichen Behörden das Mittel bei den Besatzungstruppen in China angewendet haben.

Die Zahl der bei der japanischen Werhmacht mit AO Geimpften betrug

im Jahre	1931	750 Mann
„ „	1932	7960 Mann
„ „	1933	27800 Mann
„ „	1934	56140 Mann
„ „	1935	75140 Mann
„ „	1936	82630 Mann
„ „	1937	82640 Mann
„ „	1938	117053 Mann
bis August	1939	72680 Mann

Bei der ausserordentlichen Wichtigkeit der militärischen Impfungen möchte ich im Folgenden wenigstens ganz kurz auf ihre Geschichte eingehen.

Die erste Probe bei Soldaten hat man bei der 14. Division von Februar bis April 1931 mit 280 Mantoux-negativen Rekruten gemacht, die 5 mal je eine Injektion von AO erhielten. Zur Kontrolle wurden 116 ebenfalls Mantoux-negative Rekruten beobachtet. Es ergaben sich 11 Monate nach Impfung folgende Resultate: die Körpergewichtskurve (siehe Abbildung) zeigt, dass die im Februar geimpften Soldaten schon im März und April bedeutend an Gewicht zugenommen hatten und bis November stets ein höheres Gewicht behielten als die Nichtgeimpften, obwohl die Formen der Körpergewichtskurven in beiden Gruppen entsprechend der gleichen Arbeitsleistung und dem klimatischen Einfluss einen ganz ähnlichen Verlauf aufwiesen. Der Unterschied zwischen beiden war insbesondere im heissen Hochsommer — August — bedeutend.

Fig. 1.
. – –. = Durchschnittliche Körpergewichtskurve bei nichtgeimpften, erstjährigen Soldaten im Jahre 1930; . . . . . = dieselbe im Jahre 1931; .——. = dieselbe bei mit AO schutzgeimpften, erstjährigen Soldaten im Jahre 1931 in der 14. Division, Japan.

Aus Tabelle III ersieht man dazu, dass, abgesehen von exsudativer Pleuritis, alle anderen Erkrankungen bei den Geimpften in bedeutend geringerer Zahl auftreten.

Tabelle III. Übersicht über Krankheitsfälle von mit AO Geimpften und Nichtgeimpften bei der 14. Division.

	Lungen-tbc.	Pleuritis	Bronchitis und Pneu-monie	Mandel- u. Rachenent-zündung	Magen- u. Darmleiden
Mit AO geimpfte 284 Mann	1(0,3%)	6(2,1%)	29(10,0%)	48(16,0%)	30(10,0%)
Nicht geimpfte 116 Mann	1(0,9%)	2(1,7%)	24(21,0%)	25(21,0%)	18(16,0%)

Bei der 7. Division in Hokkaido hat man zunächst sämtliche Rekruten in 2 Gruppen eingeteilt, welche sich beide gleichmässig aus Mantoux-positiven und -negativen zusammensetzen, und hat bei einer der beiden Gruppen von Januar bis März 5 mal mit AO geimpft. Dass es unter den eingetretenen Rekruten in dieser Division 59,2% Mantoux-negative gab, wurde oben erwähnt. Da aber von dieser Division im selben Jahr ein Teil nach der Mandschurei gesandt werden musste, so konnte nur bei den zurückgebliebenen 3564 Mann eine Nachprüfung angestellt werden, von denen 1730 zu den Geimpften und 1834 zu den Nichtgeimpften gehörten. In derselben Zeitspanne und in ganz derselben Weise hat man bei der 9. Division in Kanazawa 1415 Rekruten mit AO geimpft und ihnen 2306 Mann zur Kontrolle ohne Impfung gegenübergestellt. Nach einem Jahre ergab sich folgendes Resultat.

Tabelle IV. Ergebnisse der AO-Impfung bei der 7. und 9. Division 1933.

		Lungentbc. einschl. Spitzenkatarrh	Pleuritis	andere Arten v. Tbc.	Zusammen	akute Bronchitis und Pneumonie
AO Geimpfte	7. Division 1730 Mann	14 (8,6‰)	17	2	33 (19,1‰)	78 (1)
	9. „ 1415 Mann	11 (7,7‰)(2)	8	1	20 (14,1‰)	51
	7. „ 1834 Mann	37 (20,2‰)	33	4	74 (40,3‰)	91 (1)
	9. „ 2306 Mann	39 (16,9‰)	33	2	74 (32,1‰)	151

Bemerkung: (1) Lediglich Bronchitis.
(2) Keine offene Tuberkulose.

Darnach sind also in der 7. Division 1730 Soldaten geimpft worden; an Erkrankungen tuberkulöser Natur wurden bei ihnen in einer Beobachtungszeit von 1 Jahre 19.1‰, darunter 8‰ Lungentuberkulose und Spitzenkatarrh festgestellt. Bei den zum Vergleich unter Beobachtung stehenden 1834 Nichtgeimpften derselben Division zeigten sich 40‰ Erkrankungen tuberkulöser Natur, darunter Lungenkrankheiten 20,2‰. Für die 9. Division, bei welcher Impfungen und Überwachung in ähnlichem Massstabe durchgeführt wurden, ergab sich nach einer Beobachtungszeit von 11 Monaten das Verhältnis von 11,1‰ bezw. 7,7‰ tuberkulöse Erkrankungen bei Geimpften zu 32,1‰ bezw. 16,9‰ bei Nichtgeimpften. Auf dem Militärärztekongress in Tôkyô 1934 hat Generaloberarzt Aoki von der 9. Division mitgeteilt, dass unter den mit AO ge-

impften Soldaten zwar 11 Fälle von Spitzenkatarrh vorgekommen sind, dass sich jedoch unter ihnen kein offentuberkulöser Fall befand, während unter den 39 nicht geimpften Soldaten 13 Fälle akuter Art mit Bazillen im Auswurf auftraten. Dazu kommt noch, dass bei den Geimpften auch andere interne Krankheiten eine deutliche Verminderung zeigten: bei der 9. Division sind z.B. an Fällen von Pneumonie und Bronchitis unter den Geimpften 51, unter den Nichtgeimpften 151 vorgekommen.

An weiteren Ergebnissen der AO-Impfung bei der Wehrmacht sei noch folgendes angeführt: Von 875 mit AO geimpften Soldaten der 10. Division erkrankten 9 (10,3‰) an Tuberkulose einschliesslich exsudativer Pleuritis, von den 1431 Nichtgeimpften dagegen 49 (34,2‰). Im Jahre 1935 erkrankten von 525 mit AO geimpften Soldaten der 14. Division 5 (5,9‰), von 532 Nichtgeimpften 19 (35,6‰) an Tuberkulose einschliesslich exsudativer Pleuritis. 1936 waren für die gleiche Division bei 367 Geimpften 1 (2,7‰) und bei den 845 Nichtgeimpften 19 (22,4‰) tuberkulöse Erkrankungen festzustellen.

Anschliessend seien noch 2 Beispiele aus der Arbeiterschaft der militärischen Werkstätten angeführt. In der Marinewerkstätte „H" kamen bei 4000 Arbeitern bisher jährlich etwa 30 tuberkulöse Erkrankungen vor. Von März bis Juni 1936 wurden 2124 Leichtarbeiter und Gesellen, bei denen tuberkulöse Erkrankungen besonders häufig aufzutreten pflegten, mit AO geimpft. Während tuberkulöse Neuerkrankungen bis Ende desselben Jahres in 22 Fällen bei den 2086 Nichtgeimpften auftraten, zählte man nur 3 Fälle unter den Geimpften. Im gleichen Jahre hatte man in der Militärwerkstätte „N" 750 besonders schwächliche Arbeiter und Gesellen, die entweder eine gesteigerte Körpertemperatur oder eine beschleunigte Blutsenkungsgeschwindigkeit zeigten, mit AO geimpft. Mitgeteilt wurde nach einer Beobachtungszeit von 1 Jahr nach Beginn der Impfung, dass das Allgemeinbefinden und der Gesundheitszustand der Geimpften sich sehr rasch, und zwar anhaltend gebessert hatten, und dass die früher beschleunigte Senkungsreaktion bei den meisten zur Norm zurückgekehrt war. Dazu kam, dass in der Beobachtungszeit *kein einziger Fall* von tuberkulöser Neuerkrankung unter den Geimpften auftrat, obschon eine beträchtliche Anzahl von Neuerkrankungen, die die Durchschnittszahl der vergangenen Jahre weit überschritt, bei den anderen vorkam.

Tuberkulose beim Militär ist erfahrungsgemäss grösstenteils akuter Art, und die Prognose ist ungünstig. Da jedoch durch Impfung mit AO einerseits nicht nur eine Verminderung der Erkrankungen, sondern auch eine deutliche Neigung zum Nichtmanifestwerden festgestellt wurde, anderseits eine wirksame Therapie mit AO besonders bei beginnender Form möglich ist, so kann das Auftreten schwerer Tuberkulosefälle überhaupt vermieden werden. Zu der Frage, ob etwa eine auf die AO-Impfung zurückzuführende Beeinträchtigung resultiere, hat Generalstabsarzt Kajitsuka, damaliger Chef der Hygieneabteilung der Heeressanitätsinspektion, auf dem Militärärztekongress 1934 ausdrücklich erklärt, dass irgendeine derartige Beobachtung nirgends gemacht worden ist. Die Impfung selbst nimmt nur ganz geringe Zeit in Anspruch. Eine Schonung unmittelbar danach ist nicht notwendig.

Es ist kein Zweifel, dass das AO wegen seiner Eigenart gerade für die Wehrmacht von ganz besonderer Bedeutung geworden ist. Das beweist erfreulicherweise die erneute Instruktion des japanischen Heeressanitätsinspekteurs an die nachgeordneten Dienststellen vom Mai 1939; in den jüngsten Massnahmen zur Seuchenbekämpfung werden die militärärztlichen Kommandostellen nochmals ausdrücklich auf die AO-Impfung hingewiesen. So finden die AO-Impfungen auch bei den japanischen Besatzungstruppen in China bereits lebhafte Anwendung.

V. Ergebnisse der Bezirksmässig durchgeführten AO-Impfung.

Die Gesamttuberkulosesterblichkeit in Japan beträgt in den letzten Jahren nach der amtlichen Reichsstatistik zwar unter 20 auf 10 000 der Bevölkerung. Es gibt aber auch Bezirke, Dörfer und Marktflecken, — unter dem Begriff „Dorf" oder „Marktflecken" versteht man jene unterste Regierungseinheit der Selbstverwaltung, die gewöhnlich aus mehreren kleineren und grösseren Siedelungen besteht —, in denen diese Mortalität oft 50 oder 60 erreicht, ja sogar nicht selten über 70 steigt. So ist es ganz begreiflich, dass gerade in Landbezirken das Verlangen nach AO-Impfung mehr und mehr zunahm. Auch gab es in jenen Jahren noch nicht das Reichswohlfahrtsministerium, das sich heute mehr und mehr ärmster Bezirke annehmen muss.

Wer sich meine früheren AO-Mitteilungen genau vor Augen hält, der wird es wohl nicht mehr für verwunderlich halten, wenn ich nach den hier darzustellenden Erfahrungen die Möglichkeit der vollkommenen Ausrottung der Tuberkulose mittels AO behaupte. Denn die Tatsachen der Impfungen sind in jeder Hinsicht unleugbar und einwandfrei.

In der Tabelle II auf Seite 000 waren 442.203 Geimpfte aufgeführt, die aus 219 Impfgruppen stammen, d.h. aus Ortschaften oder Marktflecken, in denen ich mir die radikale Ausrottung der Tuberkulose zum Ziele gesetzt hatte.

Von diesen 239 bezirksmässigen Impfgruppen sind 50 Ortschaften oder Marktflecken über ganz Japan verteilt, während die anderen 169 den gesamten Regierungsbezirk Tottori, am japanischen Meer, ausmachen, mit Ausnahme der beiden grössten Städte sowie zweier Marktflecken dieses Regierungsbezirkes, in denen nur Teile der Bevölkerung geimpft werden konnten.

Mancher Leser wird interessiert fragen, warum ich meine Aufmerksamkeit gerade dem Bezirk Tottori zugewendet habe. Die Antwort darauf ist sehr einfach: Tottori ist meine engere Heimat, zu der ich mich, wie jeder Japaner nach der seinen, hingezogen, und der ich mich verpflichtet fühle. Diesem Bezirke Tottori sind lange Jahre meiner intensivsten Arbeit und Forschung gewidmet gewesen.

Bevor ich aber in die Besprechung der Ergebnisse meines Ausrottungsfeldzuges im Tottori-Bezirke eintrete, habe ich den Wunsch, ein Beispiel, und zwar ein vorbildliches Schulbeispiel einer völlig geglückten bezirksmässigen Tuberkuloseausrottung aufzuzeigen. Es handelt sich um das Dorf „Azuki", im Südwesten der Hauptinsel, das einmal völlig als tuberkuloseverseucht angesehen werden musste. Nebenbei: statistisch ist dieses Dorf als eine der oben genannten 50 über ganz Japan verstreuten Ortschaften erfasst werden.

„Azuki" hatte im Jahre 1934 568 Haushalte mit 2349 Einwohnern. Im Jahre 1933 waren 15, im Jahre 1934 16 Einwohner an Tuberkulose verstorben, d.h. 68 bezw. 69 auf 10.000 Einwohner! Die Gesamtsterbezahl betrug 54 bezw. 53. Ganz natürlich war die auffallend hohe Säuglings- und Kleinkindersterblichkeit. Soweit man feststellen konnte, gab es in diesem Dorf Ende April 1935, also gerade vor Beginn der Impfung, 12 Lungen-, je 2 Kehlkopf- und Darm-, 3 Bauchfell- und 7 Rippenfelltuberkulosefälle, also 26 Schwerkranke, und noch dazu 69 Fälle von geschlossener Lungentuberkulose, ferner 33 Höchstverdächtige sowie 178 Skrofulöse, d.h. Kinder, die Hals- und Axillardrüsenschwellungen oder Tonsillarvegetationen gehabt hatten.

Vom Mai 1935 bis März 1936 hat man 1729 mit AO geimpft, und zwar Gesunde 5 mal und Tuberkuloseverdächtige und Schwächliche oder Mitglieder von Familien, in denen Tuberkulosesterbefälle vorgekommen waren, sowie Leichtkranke bis 9 mal.

Vom November 1936 bis Mai 1937 wurden die übrigen Einwohner geimpft und 130 schon vorher Geimpfte reinjiziert.

Resultat: Wie üblich wurde bereits im Frühherbst 1935, also nach dem heissen, subtropischen Sommer Japans, einer Jahreszeit, in der die meisten Menschen gesundheitlich beeinträchtigt sind und an Gewicht verlieren, bei 1025 Geimpften (mit 5 oder 6 Injektionen) folgendes gefunden:

Gewichtszunahme	718 (70%)
Appetit auffallend gesteigert	513 (50%)
Verkleinerung bis Schwinden der Drüsenschwellungen 132 unter	265 (50%)
Befinden gebessert	851 (83%)

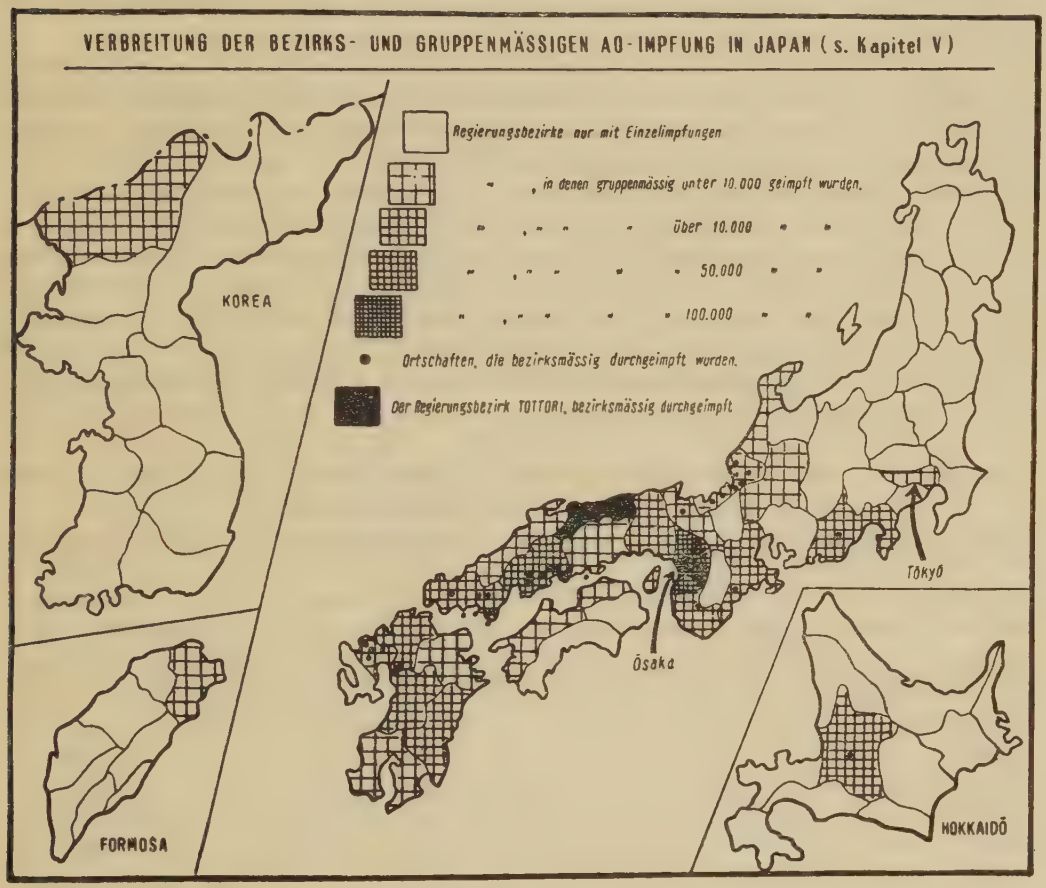


Fig. 2.

Eine merkwürdige Erscheinung, die bei den anderen zahlreichen Geimpften immer wieder und ausnahmslos festgestellt wurden, zeigte sich auch hier, dass nämlich bei der Ende 1935 in jenen Provinzen grassierenden Grippeepidemie die Einwohner dieses Dorfes völlig unversehrt davonkamen.

Es traten 1935 unter den 57 Gesamtsterbefällen 14 Lungentuberkulose-, je 2 Darm-, Kehlkopf- und Peritonealtuberkulose — sowie 3 pleuritische Sterbefälle auf, also insgesamt 23 Tuberkulosesterbefälle, d.h. 97.8(!) : 10.000. Das ist eine Zunahme

von 7 Fällen gegen die 16 im Jahre 1934. 2 Fälle davon waren in demselben Jahr von auswärts zurückgewanderte, die anderen 21 waren schon vor dem Beginn der Impfung schwer krank. Alle diese waren Nichtgeimpfte.

Ende Januar 1936 blieben in diesem Dorf noch 8 Tuberkulosefälle, die sich folgendermassen einteilen liessen: je 1 Fall von Lungen- und Kehlkopftuberkulose, Hilusdrüsentuberkulose und Spondylitis, sowie je 2 Fälle von Pleuritis und Spitzenkatarrh. Zu diesen 8 Fällen gehören die 3 zuerst genannten Schwerkranken. Aus dieser Schilderung ersieht man, dass die im Dorfe schon vor Beginn der Impfung vorhanden gewesenen Schwerkranken und ein Teil der anderen in so kurzer Zeit wegstarben, wie es eben die Eigenart der ländlichen Tuberkulose ist. Man sieht aber anderseits, dass der grösste Teil der Leichtkranken schon in einem ebenso kurzen Zeitablauf durch die AO-Impfung geheilt wurde.

1936 traten nur noch 6 Tuberkulosefälle unter 48 Gesamtsterbefällen auf, darunter je 1 Fall von Lungen- und Kehlkopftuberkulose, die schon Ende Januar desselben Jahres schwere Form zeigten, und 4 Fälle von Lungentuberkulose, die gleichfalls im selben Jahr aus anderen Orten bereits erkrankt zurückgewandert waren. Im Jahre 1937 gab es noch 4 Tuberkulosesterbefällen, unter denen 3 aus anderen Orten erkrankt zurückgekehrt und 1 schon vor Beginn der Impfung krank gewesen waren. 1938 gab es nur noch einen Tuberkulosetodesfall im Dorfe; aber auch hier handelt es sich um einen Kranken, der erkrankt zurückgewandert war. Übrigens betrugen die Gesamttodesfälle im Jahre 1938 nur 39 einschliesslich von 4 Männern, die auf dem Schlachtfelde gefallen waren. In dem ersten Halbjahr 1939 starben im Dorfe noch 2 Lungentuberkulöse (unter 15 Gesamttodesfällen), die ebenfalls aus der Fremde erkrankt zurückgewandert und daher nicht geimpft waren.

Tabelle V. Tuberkulosemortalität und Gesamttodesfälle des Dorfes Azuki in den Jahren 1933 bis zum ersten Halbjahr 1939.

Jahre	Tuberkulosesterbefälle		Gesamttodesfälle
	nicht geimpft	AO geimpft	
1933	15		54
1934	16		53
1935	23	0	57
1936	6	0	48
1937	4	0	54
1938	1	0	39
1939 erstes Halbjahr	2	0	15

Zusammengefasst: während einer Beobachtungszeit von 4 Jahren und 6 Monaten traten insgesamt 36 Fälle von Tuberkulosetod auf, von denen 12 Fälle in dieser Zeitspanne aus anderen Orten zurückgewandert und 24 schon vor Beginn der Impfung krank gewesen waren, die also alle nicht geimpft waren. Von den 36 Todesfällen waren 23 im ersten Impfjahr, 6 im zweiten, 4 im dritten, nur einer im vierten und noch zwei im folgenden Halbjahr. Aufmerksam gemacht werden muss hierauf, dass in diesem Dorfe, in dem früher die Tuberkulose so stark wütete, in so kurzer Zeit durch die einfache

Impfung nicht nur die Tuberkulosesterblichkeit aufs auffallendste sank, sondern auch in einer mehr als 4-jährigen Beobachtungszeit *keine einzige Neuerkrankung an Tuberkulose unter den Geimpften* festgestellt wurde. Hinzuzufügen ist noch, dass man im Dorfe vom Mai 1935 bis zum Februar 1937 die ganze Einwohnerschaft gewissenhaft geimpft und im Jahre 1938 teilweise noch reinjiziert hatte.

Diese offenbar siegreichen Endresultate der Impfung verdankt man der Klugheit und Entschlossenheit des Arztes im Dorfe: Mayenaga. Er hatte nämlich die Leichtkranken und Tuberkuloseverdächtigen einerseits optimal, viele mit mehr als 10 Injektionen Ao behandelt, anderseits freilich die meisten Schwerkranken ihrem Schicksal überlassen müssen.

Im Anschluss an die Ergebnisse unseres Schulbeispieles aus dem Dorfe Azuki gehe ich im Folgenden dazu über, die *Resultate von AO-Impfungen aus 50 Ortschaften* kurz zu besprechen, die wir in 15 verschiedenen Regierungsbezirken durchgeführt haben. Und zwar erstrecken sie sich *über ganz Japan*, vom Südwesten Kyûshû's bis zum nördöstlichen Hokkaidô. Ganz überwiegend handelt es sich um bäuerliche Distrikte. Verfahren wurde ebenso, wie bei den Impfungen in Azuki. Es war jedoch nicht möglich, die Intensität der Impfungen im Verhältnis zu den Einwohnerzahlen einheitlich zu gestalten. Deshalb sind auch die Resultate nicht einheitlich und variieren mit zunehmender oder abnehmender Dichte der Geimpften. Wir wollen aber deshalb die mühevollen Arbeiten in diesen 50 geimpften Ortschaften nicht übersehen, weil sie — ganz analog zu den Resultaten von Azuki — zwei Merkmale deutlich aufweisen. Das Auftreten von Neuerkrankungen war am wenigsten bei Geimpften zu beobachten. Völlige Ausrottung der Tuberkulose wie in Azuki gelang auch in Ortschaften, in denen in der gleichen intensiven Methode vorgegangen werden konnte. Die Impfungen in diesen 50 Ortschaften wurden seit 1931 vorgenommen. Und es erscheint mir doch recht bemerkenswert, dass sich Ortschaften, in denen die völlige Ausrottung bereits vor 4 oder 5 Jahren gelang, bis heute völlig frei von Tuberkulose halten konnten. Aber neben den eben erwähnten Ergebnissen ist noch ein anderes sehr erfreuliches Resultat festzustellen: die ausserordentlich schnelle Verbreitungstendenz der AO-Impfungen über ganz Japan. Bedenkt man, dass wir in unserer Mitteilung über „die erfolgreiche Bekämpfung der Tuberkulose mittels „AO" im 7ten Heft der Beiträge zur Klinik der Tuberkulose 1937 erst von den Ergebnissen auf *fünf* geimpften Ortschaften berichten konnten, so liefert die bis heute stattgehabte rapide Verbreitungstendenz der Impfungen — bei ihrem doch absolut spontanen Charakter — einen schlagenden Beweis für die Anerkennung des Mittels.

Zu diesen 50 Ortschaften kommen nun 169 des Bezirkes *Tottori*, der im Folgenden ausführlicher behandelt werden soll. Zunächst sei auf die geographische Lage und auf den vorwiegend bäuerlichen Charakter der Einwohner hingewiesen. Der Bezirk, genauer Regierungsbezirk, etwa in der Grösse einer französischen Präfektur, (3717 Quadratkilometer) liegt in der Mitte der Hauptinsel und zwar auf der Nordwestseite, am japanischen Meer. Er enthält 2 Städte über 30.000 Einwohner, 18 kleinere Städte bezw. Marktflecken und 152 Dörfer. Die Gesamtzahl der Einwohner betrug 1935 etwas mehr als 490.000, berufsmässig überwiegend Bauern, Fischer sowie Wald- und Forstarbeiter. Gemäss den Angaben, die auf Grund einer damals provisorisch durchgeführten Zwangsmeldepflicht für Tuberkulose, erfolgten, gab es 1935 in diesem Regierungsbezirke Lungentuberkulose 2383, Kehlkopftuberkulose 139, andere Tuberkulose 549 Fälle, zusammen 3071. Die Dichtigkeit der Tuberkulose in diesem Bezirke betrug also etwas mehr als 62.6 auf 10.000 Einwohner. Im Einzelnen: in den beiden grösseren Städten gab es

839 Tuberkulöse, d.h. 102.4 auf 10.000, in den Marktflecken und Dörfern lebten 2232 Tuberkulöse, d.h. 55.8 auf 10.000 Einwohner.

Der eigenartig sich dokumentierende Charakter der Tuberkulose dieser Agrardörfer ist ihr ausserordentlich schneller Verlauf, deutliche Familieninfektion sowie die Zahl der tuberkulös erkrankten, welche aus Grossstädten hierher zurückwandern, da es ihre Heimat ist, wo sie wieder Aufnahme in ihren Familien finden.

Um zu einer möglichst ergiebigen und zugleich objektiv-richtigen Auswertung des Zahlenmateriales zu gelangen, sei ein kurzes Wort über den allgemeinen Gesundheitszustand des Regierungsbezirkes Tottori eingefügt. Es wird zur verständnisvollen Deutung nicht wenig beitragen. Der allgemeine Gesundheitsdurchschnitt des Bezirkes Tottori bewegt sich um den Mittelwert desjenigen von ganz Japan; er ist also weder besonders schlecht, noch besonders gut. Ich belege diese Angabe mit Resultaten, die der japanische Ärzteverband (etwas 60.000 Mitglieder) auf Grund einer Umfrage am 10. Oktober 1935 errechnet hat (vergl. Japan Year Book 1938/39 S. 800). Die Zahl der Patienten, die an diesem Tage den Arzt konsultierten, betrug 2,9 auf 100 der Bevölkerung des eigentlichen Japans, (d.h. Japans ausser Korea, Formosa und Sachalin). Die Höchstzahlen sind vertreten im

Bezirk	Niigata	mit 5.9%
„	Fukuoka	„ 4.8%
„	Tôkyô	„ 4.4%
	Ôsaka	„ 3.4%
„	Nagoya.	„ 3.8%
„	Kôbe.	„ 3.8%

Die niedrigsten Zahlen finden sich im

Bezirk	Chiba	mit 1.3%
„	Aomori	„ 1.5%
„	Nara	„ 1.8%

Tottori figuriert mit 2.3%, ein wenig unter dem gesamtjapanischen Durchschnitt.

Ich war also vollkommen berechtigt, diesen Bezirk ohne irgendwelche Bedenken wegen extremer Werte nach oben oder unten praktisch und statistisch zu verwenden.

Nur an eins sei hinsichtlich des allgemeinen Gesundheitszustandes im Bezirke Tottori erinnert, was aber für das gesamte Japan gilt, dass er in den ländlichen Bezirken schlechter ist als in den Städten. Das ist eine Tatsache, die man nicht dadurch mildern kann, dass man unter Hinweis auf die viel höhere Patientenzahl in den Grossstadtbezirken — mit Recht — behauptet, in den grossen Städten sässen eben die Ärzte, die das statistische Material lieferten, viel dichter als auf dem Lande, wo auch die fatalistische Gleichgültigkeit gegen Erkrankungen noch vorherrsche. Nein! Der Unterschied in der Sterblichkeitsrate zwischen Stadt und Land spricht hier das entscheidende Wort. Sie betrug nämlich in städtischen Bezirken 16.94% gegen 19.73% in den ländlichen für ganz Japan. Dabei war (1936) das Verhältnis der rein städtischen Bevölkerung zur ländlichen 33.6 : 66.4.

Ich habe also meine Massenimpfung in einem Regierungsbezirke vorgenommen, der, was den allgemeinen Gesundheitsdurchschnitt angeht, mittelwertig ist, habe aber den gesundheitlich mehr bedrohten, agrarisch-bäuerlichen Bestand desselben vor den Städtern bevorzugt, weil in dem Vernichtungskampf gegen die Tuberkulose, jedenfalls unter den japanischen Bedingungen, bei den Bauern, Pächtern und armen Landarbeitern zu beginnen ist.

Auf diese Zusammenhänge wollte ich, wie gesagt, hinweisen um zu einem richtig auswertenden Urteil des mitgeteillten Materials hinzuführen.

Da die Tuberkulosemassenimpfung, wie ich sie durchgeführt habe, einzigartig dasteht, möchte ich noch einige technischen Angaben machen, welche die uns höchst wertvolle Hilfsstellung der Behörden sowie der Selbstverwaltungsverbände aufzeigen sollen. Auch können diese Angaben auf manche Nebenfragen zur Durchführungsmethode unserer Impfungen Antwort geben. Leitung und Schulung der 200 Ärzte, die bis heute in diesem Bezirke die Impfungen ausführten, lag in Händen meines Institutes. Ebenso war das zahlreiche Hilfspersonal zunächst unserer Anweisung und Kontrolle unterstellt, bis ihre Lenkung von den einzelnen Ärzten übernommen wurde. Was die Ärzte angeht, so möchte ich hier hervorheben, dass sie alle freiwillig und mit höchster Hingabe gearbeitet haben.

Eine *Autorisation* erhielt unser Unternehmen dadurch, dass der Chef der Hygieneabteilung der Zentralpolizeiverwaltung des Regierungsbezirkes uns seine Unterstützung gab und die lokalen Hygieneverwaltungen, die ihm unterstellt waren, die Durchführung der Impfungen förderten. Ebenso erhielten wir tatkräftige Unterstützung von den Bürgermeistern und Gemeindevorstehern, die durch Aufklärung, Bereitstellung von Räumen sowie von Statistik und Hergabe von Personal ganz wesentlich zur praktischen Durchführung und zur Beseitigung kleiner lokaler Schwierigkeiten beitrugen. Ganz selbstverständlich fand ich willkommenen und opferfreudigen Beistand der offiziell organisierten Gesellschaft zur Bekämpfung der Tuberkulose. Die Autorisation unserer Tuberkulosemassenimpfung durch die Zentralbehörde, durch die Vorstände der Selbstverwaltungskörperschaften sowie privater Vereine verleiht ihr die Bedeutung, die sie verdient — in einer Zeit, wo es noch keine gesetzliche Tuberkuloseimmunisierung gibt. Anderseits ist das von den 200 Ärzten im Vereine mit diesen autoritären Stellen, die uns ihre amtlichen Zahlenangaben zur Verfügung stellten, verarbeitete und in sorgfältiger Einzelarbeit zusammengetragene statistische Material vor dem Vorwurfe gesichert: es sei nicht leicht nachprüfbar. Gerade dass unser statistisches Material der amtlichen Kontrolle jederzeit unterliegt, verleiht ihm den Wert der unbedingten Zuverlässigkeit. Die Autorisation unserer Massenimpfungen und die dadurch garantierte Sicherheit der zahlenmässigen Erhebungen waren für unsere statistische Verwertung des Gesamtresultates notwendige Voraussetzung.

Zum Verständnis der Seite 26 folgenden statistischen Tabelle VI, die einem Gesamtüberblick über die Resultate unserer Massenimpfungen im Regierungsbezirk Tottori gibt, kommen, wie gesagt, die Einwohner der beiden grösseren Städte und 2 Marktflecken in einer Anzahl von 100.000 deshalb nicht in Betracht, weil sie aus oben angeführten Grunde nur z.T. geimpft worden sind. Der übrige Bevölkerungsteil des Bezirkes betrug etwas mehr als 392.000. Vom Juli 1936 bis Ende 1937 wurden hiervon etwas mehr als 215.000 geimpft, d.h. ca. 55%, und zwar pro Person 1 bis 5 mal. Denn bedauerlicherweise wurden unsere Arbeiten durch Ausbruch der Feindseligkeiten mit China im Juli 1937 stark beeinflusst und stellenweise gerade im letzten Gange unterbrochen; jedoch konnte seit April 1938 wieder, wenn auch langsam, in der alten, erprobten Methode weiter gearbeitet werden. Die seit diesem Zeitpunkt fortgeführten oder wieder begonnenen Impfungen haben zum Ziel, die restlichen 45% tunlichst zu erfassen. Da es keine Zwangsimpfungen sind, können wir an sich und grundsätzlich nur das Material impfen, das sich uns freiwillig zur Verfügung stellt; wir rechnen aber mit der Autorität der Behörden, der Eltern und dem moralischen Einfluss der Öffentlichkeit, so dass die Zahl der noch nicht Geimpften immer geringer wird. Prinzipiell also sind wir

bestrebt, in jeder Ortschaft die noch nicht Geimpften herauszuholen sowie die bereits Geimpften tunlichst zu reinjizieren. Bei Durchsicht der Tabelle VI wolle man aber beachten, dass die dort angegebenen Resultate ganz vorwiegend die Ergebnisse unserer Impfungen von Juli 1936 bis Ende 1937 darstellen. Die Nachprüfungen wurden vorgenommen vom Januar bis zum August 1939.

Was die Methode der Nachprüfung angeht, so wurden zunächst aus der Zahl der Gesamttuberkulosesterbefälle in den 3 Jahren 1936, 1937 nud 1938 jedesmal die Zahl der nicht geimpften Verstorbenen und der AO geimpft Verstorbenen angegeben. Dann wurde bei dieser Nachprüfung die Zahl der noch vorhandenen Kranken errechnet und zwar wiederum der nicht geimpften Kranken im Verhältnis zu den AO geimpften Kranken. Dabei wurde in jedem einzelnen Falle folgendermassen verfahren: es wurde aufgenommen: Geschlecht; Alter; Diagnose; Ort der Erkrankung; bei Sterbefällen auch Todesdatum und Sterbeort; Beziehung zu AO-Impfung; ob geimpft oder nicht; wenn geimpft, wann und wievielmal; bei Personen, die zur Zeit der Nachprüfung noch krank waren, ob geimpft oder nicht, wenn geimpft, Angabe, wann und wievielmal; schliesslich bei den Geimpften gesundheitlicher Zustand vor und nach Impfung. Ferner haben wir für unsere statistische Gesamtberechnung einen Vergleich der Gesamttuberkulosefälle mit den Gesamtsterbefällen in den einzelnen Jahren sowie in den einzelnen Ortschaften aufgestellt. Es bedarf wohl keiner weiteren Erklärung, wenn ich in dieser zusammenfassenden Veröffentlichung von der Mitteilung des riesenhaften statistischen *Einzel*materiales absehe. In einer einigermassen zusammengezogenen Form werde ich es bei willkommener Gelegenheit publizieren. Hier beschränke ich mich auf ganz kondensierte Angaben in der folgenden Tabelle VI, die, nach meiner Meinung, ein leicht übersehbares Bild abgeben können, wenn man bei ihrer Durchsicht sich die Methode unserer Nachprüfung gegenwärtig hält. Die Tabelle soll man unter dem Gesichtswinkel „Tuberkuloseausrottung" anschauen! Zum Verständnis dafür sprechen die beiden Zahlenreihen der Gruppen A und B deutlich genug. Gruppe A gibt den betreffenden Zahlenwert für Ortschaften, in denen mehr als die Hälfte der Einwohner, Gruppe B den betreffenden Zahlenwert für Ortschaften, in denen weniger als die Hälfte der Einwohner AO-geimpft wurde.

Wenden wir uns nun den Angaben der Tabelle VI im Einzelnen zu, so interessiert zunächst die Zahl der Tuberkulosesterbefälle. Ein Einfluss der Massenimpfung auf die Todesfälle von 1936 kann so gut wie nicht stattgefunden haben, da die Impfungen ja erst Juli 1936 bis Ende 1937 vorgenommen worden waren. Ebenso wird man einen merklichen Einfluss auf die Todesfälle von 1937 nicht erwarten können. Anders steht es natürlich mit dem Jahre 1938, das auf den Abschluss der Massenimpfung gefolgt ist. Hier ist der Einfluss der Impfung ganz unverkennlich. Freilich so rasch, wie man wünscht, nehmen die Todesfälle nicht ab, da die Impfungen noch zu jung und die Zahl derer, die schon vor dem Beginn der Impfung erkrankt waren oder die, meist rettungslos der Tuberkulose verfallen, aus der Fremde heimkehren, so gut wie gleich geblieben ist. Die wiederholt erwähnte Rückwanderung von Erkrankten erklärt sich aus der patriarchalischen Familienverfassung Japans. Der Familienverband ist noch kräftig und umklammert seine Mitglieder viel fester als im Abendlande. Besonders in Not und Krankheit kehrt man gern in den Schoss der sorgenden Familie zurück. Auch die japanische Wohnweise macht die Heimkehr eines Mitgliedes zu keinem Wohnproblem, was es in Europa meistens werden würde.

Manchen wird vielleicht die Zunahme der Todesfälle der AO-Geimpften kopfscheu machen. In allen Fällen handelt es sich hier entweder um Familienmitglieder von be-

TABELLE VI. GESAMTÜBERBLICK ÜBER DIE RESULTATE DER MASSENIMPFUNGEN IM REGIERUNGSBEZIRK TOTTORI.

Gruppe	Zahl der Ortschaften	Zahl der Einwohner	Zahl der Geimpften (Verhältnis)	Zahl der Sterbefälle der Gesamttuberkulose im Jahre						Zahl der bei Nachprüfung noch krank Befundenen		Zahl der von Tbc. völlig befreiten Ortschaften (Verhältnis)	Zahl der Ortschaften, die zwar lokal noch nicht befreit, die aber unter den Geimpften keine Neuerkrankungen aufwiesen	Zahl der nicht befreiten Ortschaften
				1936		1937		1938						
				nicht geimpft	AO geimpft	nicht geimpft	AO geimpft	nicht geimpft	AO geimpft	nicht gemipft	AO geimpft			
Gruppe A	117	250310	165738 (66.2%)	435 (111)	0	404 (102)	12	428 (86)	49	266 (84)	44	21	49	47
Gruppe B	52	142342	49851 (35%)	286 (78)	0	260 (63)	3	265 (64)	17	133 (48)	11	7	31	14
Zusammen	169	392652	215589 (54,9%)	721 (189)	0	664 (167)	15	693 (150)	66	399 (132)	55	28	80	61

Bemerkung: In der Rubrik „Zahl der Sterbefälle der Gesamttuberkulose" sowie, in der Rubrik „Zahl der bei Nachprüfung noch krankbefundenen" bedeuten die eingeklammerten Grössen die Anzahl der von auswärts erkrankt Zurückgewanderten. Diese Zahl ist selbstverständlich in der darüber stehenden nicht eingeklammerten Grösse bereits eingeschlossen. So sind z.B. bei der Gruppe A in den 345 Sterbefällen vom Jahre 1936 die 111 Fälle der in diesem Jahr von auswärts erkrankt Zurückgewanderten schon enthalten.

reits an Tuberkulose Verstorbenen, also um Leute, die früher einer intensiven Infektionsquelle ausgesetzt waren, und bei denen die Impfungen schon zu spät kamen; oder es waren Leute, die eine nicht genügende Anzahl von Impfungen bekommen hatten. Hätte man in allen diesen Fällen — was der kriegerischen Verwicklungen und der trotz Autorisation der Impfungen prinzipiell doch freiwilligen Beteiligung wegen leider nicht immer möglich war — die Impfungen in der intensiven Weise durchgeführt, wie sie im II. Kapitel als *neue Impfmethode* dargestellt ist, oder hätte man sie so durchgeführt, wie es in dem Schulbeispiel von „Azuki" geschehen ist, so wären diese Todesfälle in der grossen Zahl nicht vorgekommen. Das Gleiche gilt natürlich hinsichtlich der Zahl der bei Nachprüfung noch krank Befundenen; diese Zahl würde um vieles kleiner sein. Trotzdem überzeugend für den Erfolg der Massenimpfung ist doch die Rubrik „Zahl der bei Nachprüfung noch krank Befundenen". Die Nachprüfung fand statt vom Januar bis August 1939. Ganz auffallend ist die *wesentlich* verringerte Zahl der noch Tuberkulosekranken gegen die des Jahres 1935: damals gab es in den zu impfenden Marktflecken und Dörfern des Bezirkes Tottori 2232 Tuberkulöse (s.o.); im Jahre 1939 nur noch 454, oder proportional ausgedrückt: 1935 gab es 55.8 Tuberkulöse auf 10.000 Einwohner, 1939 nur 19.5: 10.000. Iche gebe zu, dass die in Vergleich gesetzten Zahlen 2232 und 454, kategoriell gesehen, nicht ganz genau sich deckenden Gruppen entnommen sind; denn die Zahl 2232 ist die Gesamtzahl der Tuberkulösen, die von den Ärzten für das ganze Jahr 1935 gemeldet waren, während die Zahl 454 sich nur auf den Zeitpunkt unserer Nachprüfung bezieht. Trotz dieses statistischen Schönheitsfehlers bin ich aber doch berechtigt, obige für den Erfolg der AO-Impfungen sprechenden Zahlen anzuführen. Und noch eine weitere Überlegung! Selbst wenn wir den ganz exorbitanten Fall annehmen, dass alle 454 im Jahre 1939 noch tuberkulös Befundenen in *einem* Jahre letal enden würden, so wäre die Zahl immer noch wesentlich geringer als die der Tuberkulosetodesfälle von 1938.

Zu den letzten drei Rubriken, die sich auf das Resultat der Impfung beziehen, darf ich folgendes bemerken: unter Ortschaften, die völlig von Tuberkulose befreit waren, verstehen ich solche, in denen in den 3 Jahren, welche vor der Nachprüfung lagen, unter den AO-Geimpften kein Tuberkulosetodesfall vorgekommen ist, und die bei dem Termin der Nachprüfung weder unter den Nichtgeimpften noch auch unter den Geimpften einen Fall von Tuberkuloseerkrankung aufwiesen. Die nicht befeiten Ortschaften sind solche, die zwar bezirksmässig noch nicht von Tuberkulose befreit waren, die aber unter den Geimpften keine Neuerkrankung aufwiesen, oder noch präziser ausgedrückt: es sind Ortschaften, in denen in den 3 Jahren, die der Nachprüfung voraufgingen, unter den AO-Geimpften kein Tuberkulosetodesfall vorgekommen ist, und die bei dem Termin der Nachprüfung keinen Fall von Tuberkuloseerkrankung unter den Geimpften aufwiesen, wohl aber einige wenige Fälle unter den Nichtgeimpften. Die andere Gruppe umfasst alle anderen Ortschaften, die weder in lokaler noch auch in personaler Hinsicht als befreit angesehen werden dürfen. Aus folgender, hier eingeschalteten Tabelle VII mit 10 beliebig herausgegriffenen, praktischen Beispielen soll ein Einblick in diese Tatsachen gegeben werden.

Werfen wir nun nochmals einen Blick zurück auf Tabelle VI! Eine ganz auffallende Tatsache, die dem sorgfältigen Leser zwar nicht entgangen sein wird, auf die aber doch besonders hingewiesen werden soll, ist die, dass der Prozentsatz der Ortschaften, der bezüge der Tuberkulose als „völlig befreit" angesehen werden konnte, in Gruppe A mit 17.9%, ein viel günstigerer ist als in Gruppe B mit 13.4%. Dieser Tatbestand hat seine Ursache ganz offenbar darin, dass es sich in Gruppe A um Ortschaften handelt, in

TABELLE VII. EINZEL-BEISPIELE.

Orte	AO-Impfung		Sterbefälle der Gesamttuberkulose einschliesslich Pleuritis, Peritonitis, chronische Bronchitis sowie Bronchial-Asthma im Jahre						Die bei der Nachprüfung noch krank Befundenen	Resultat
			1936		1937		1938			
	Termin	Zahl der Geimpften und (Zahl der Einwohner)	nicht geimpft	AO geimpft	nicht geimpft	AO geimpft	nicht geimpft	AO geimpft	nicht geimpft | AO geimpft (Termin der Nachprüfung)	
Suyetsune	15.VII.1936 bis 26.XI.1936	1009 (1642)	5	0	2	0	1	0	0 | 0 (12.I.1939)	Von Tuberkulose völlig befreit.
Meiji	22.VII.1936 bis 5.IV.1937	1500 (2297)	6	0	4	0	0	0	0 | 0 (18.I.1939)	„
Shimogo	22.IV.1937 bis 23.VIII.1937	1244 (2147)	6	0	5	0	2	0	0 | 0 (14.VI.1939)	„
Shitahojo	2.VI.1936 bis 13.X.1936	1339 (3542)	3	0	4	0	3	0	0 | 0 (10.VIII.1939)	„
Uratomi	19.VII.1937 bis 12.I.1928	2093 (2900)	7	0	7	0	4	0	3 | 0 (26.II.1939)	Noch nicht befreit, aber unter den Geimpften keine Neuerkrankungen.
Hiokitani	16.IX.1936 bis 17.I.1937	1153 (1411)	3	0	1	0	5	0	2 | 0 (26.I.1939)	„
Koma	1.X.1936 bis 21.XII.1936	1391 (2369)	4	0	3	1	1	0	1 | 0 (2.III.1939)	Noch nicht befreit.
Mizoguchi	3.VII.1936 bis 14.X.1936	1654 (3806)	4	0	7	0	3	0	3 | 0 (19.I.1939)	Noch nicht befreit, aber unter den Geimpften keine Neuerkrankungen.
Kusaka	13.VII.1936 bis 29.X.1936	2713 (3451)	8	0	7	0	6	0	3 | 1 (26.V.1939)	Noch nicht befreit.
Yodoye	3.X.1936 bis 25.I.1937	3029 (4087)	5	0	6	1	6	0	1 | 0 (9.II.1939)	„

denen mehr als die Hälfte der Einwohner geimpft war. Es liegt also auf der Hand, zu schliessen: wenn man für die Impfung alle Einwohner eines Ortes erfassen kann, wie es bei dem angeführten Schulbeispiel „Azuki" der Fall war, so wird auch die völlige Ausrottung durchaus im Bereiche des Möglichen und Erreichbaren liegen.

Aber auch mit dem bereits Erreichten kann man durchaus zufrieden sein. Die Zahl der Ortschaften, die zwar lokal noch nicht befreit angesehen werden dürfen, die aber unter den Geimpften keinerlei Neuerkrankungen aufwiesen, beträgt 78 oder 46%. Das ist in jedem Fall eine sehr ermutigendes Ergebnis!

Niemand, weder einer der an dieser Impfung beteiligt gewesenen Ärzte noch auch einer der Beamten, die die Impfung autorisierten und förderten und die Resultate mit ihren eigenen Augen sahen, bezweifelt heute, dass die völlige Ausrottung der Tuberkulose in diesem mehr als 400 Tausend umfassenden Regierungsbezirk Tottori in absehbarer Zukunft gelingen wird. Deshalb werden die Ergänzungsimpfungen, von denen ich schon oben sprach, aufs Genaueste weiter durchgeführt — trotz mancher Schwierigkeiten, die wegen der gegenwärtigen kriegerischen Handlungen und ihrer ungeheuren Ausdehnung ja selbstverständlich sind. Ich werde nicht ruhen und rasten, ehe nicht diese Ergänzungsimpfungen völlig und auf das Gewissenhafteste durchgeführt sind. Gerade auch das dankbare Verlangen der Einwohner nach Reinjektion kommt als ausschlaggebender und sehr entscheidender Faktor dazu.

An dieser Stelle kann ich nicht umhin, einmal prinzipiell auf die *Einzigartigkeit* meiner Massenimpfungen hinzuweisen. Nirgends in der Welt hat man solche in diesem Umfange bisher weder geplant noch auch durchgeführt. Die FRIEDMANN'schen und BCG-Impfungen, die schon zahlenmässig einen Vergleich nicht aushalten, können aus folgendem Grunde überhaupt nicht als konkurrierende in Frage kommen: sie sind nur in Einzel-Impfungen und disloziert — niemals bezirksmässig — über den Erdraum vorgenommen worden, d.h. also niemals „straff lokal organisiert und massenhaft zugleich appliziert" worden. Das aber sind nun mal die primitivsten Voraussetzungen einer Massenimpfung. Es ist völlig überflüssig, weiterhin auf subtile Definitionen von „Massenimpfung" einzugehen. „Straffe lokale Organisierung und massenhafte Applikation" machen ihr Wesen aus — wie es der Fachmann und der Laie zugleich versteht. Meine Impfungen waren, wie ich schon wiederholt betont habe, nicht obligatorisch. Wie es mir trotzdem gelungen ist, „eine straffe lokale Organisierung" zu schaffen, habe ich oben berichtet. Ohne die freundwillige Autorisation durch Behörden, Polizeigesundheitsstellen, öffentliche Körperschaften, offiziöse Stellen, private Vereine und nicht zuletzt die Hilfe der militärisch organisierten Jungmännerbände, die beim äusseren Dienst wacker mithalfen, wäre mir jedenfalls die straffe lokale Organisation nicht gelungen. Was den Umfang der massenhaften Applikation betrifft, so brauche ich nur auf das statistische Material zu verweisen. Hier kann ich mir wohl jedes weitere Wort darüber ersparen. Die Einzigartigkeit meiner Massenimpfung ist also unbestreitbar.

Ihre Durchführung wäre aber trotz aller Autorisation nicht von solchem durchschlagenden Erfolge gewesen, wenn die schnell erkennbare Wirkung des Mittels nicht auch das Ihre getan hätte. Die Bauern mit ihren Kindern, noch mehr die in der Fischerei Tätigen und die in weit abgelegenen Forstgebieten Arbeitenden mussten gelegentlich einen ganzen Tag, sehr oft jedenfalls einen halben Tag ihrer Arbeit fernbleiben, um zum Impflokale kommen zu können, wo sie meistens noch notgedrungen zu warten hatten. Ich will gar nicht pro domo reden; das brauche ich nicht, und AO braucht es auch nicht mehr. Aber ex domo kann ich erzählen und die Hunderttausende von

Impfzetteln und ihre mühevoll verarbeiteten Angaben sprechen lassen. Mir kommt es hier auf die Tatsache des Erfolges und auf die Anerkennung des Prinzipes der Massenimpfung an. Der eifrige Zulauf zu den Impfungen aus dislozierten Siedelungen und Fischerdörfern, oft bei Ausfall eines für die Leute nicht unwesentlichen Arbeitsertrages, beweist jedenfalls, welchen Ruf AO bereits geniesst. Wäre es nicht völlig unschädlich und fühlten sich die Geimpften nicht tatsächlich in ihrem Wohlbefinden gehoben, so wäre der zahlenmässige Zustrom — trotz aller Autorisation, die ja schliesslich noch immer kein gesetzlicher Zwang ist — ganz gewiss ein viel geringerer gewesen; und die Reinjektionen, die in noch grösserem Umfange gerade jetzt durchgeführt werden, hätten ja überhaupt nicht unternommen werden können, wenn nicht die wieder zu Impfenden im Vertrauen auf den in den meisten Fällen offen zu Tage getretenen Erfolg abermals erschienen wären und sehr oft eine stattliche Zahl bisher nicht Geimpfter mitgebracht hätten.

Ein kurzes Wort über die „soziale Auswirkung der AO-Impfung" sei hier eingefügt! Selbstverständlich hat Japan auch eine ansehnliche Periode der Tuberkulosebekämpfung hinter sich; aber die klimatischen, die geophysischen und die geopsychischen Bedingungen liegen hier doch z.T. ganz anders als in Westeuropa. Subtropisches Klima im Sommer, sehr hoher Feuchtigkeitsgehalt der Luft und die in wenige Ebenen kolossal dicht zusammengedrängte Bevölkerung schaffen völlig andere Bedingungen. Dazu kommt die geistige Eigenart des jahrhundertelang streng feudalistisch geführten Japaners, die — neben grossen Vorzügen — den Nachteil fatalistischer Ergebung in sein Schicksal erzeugt hat. Gerade bei der ländlichen, kleinbäuerlichen Bevölkerung fügte man sich oft „schicksalhaft" und „fatalistisch" der tuberkulösen Erkrankung.

Ich habe bei den Massenimpfungen überall in den agrarischen Bezirken beobachten können, dass die sozial-psychischen Folgen, wie etwa geistiges Erwachen zu aktivistischer Überwindung des bisher gleichgültig oder schicksalhaft getragenen Leidens, sehr erfreuliche gewesen sind. Ganze Dorfschaften wurden aufgerüttelt, wie etwa eine Klasse von Schulkinderen, die zur Pockenimpfung geführt wird. Gerade auch das Gemeinschaftsgefühl zu tätiger Abwehr wird in den entferntesten Bezirken geweckt und gesteigert — schon äusserlich durch Anblick und Erleben der massenmässig durchgeführten Impfung. Treten dann nach kurzen Jahren die hygienischen Erfolge ins Bewustsein der Bevölkerung, so ist in der öffentlichen Mentalität, die früher fatalistisch reagierte, die aktivistische Kampfstellung gegen die Seuche bezogen. Und damit ist viel gewonnen; sicherlich der sittliche Mut, der zur Überwindung jedes, lange Zeit hindurch schicksalhaft getragenen Übels gehört.

Das *Wesentliche im Kampfe gegen die Tuberkuloseseuche ist die Massenimpfung.* Selbstverständlich hat ihr parallel zu gehen die Behandlung schon vorhandener Kranker, tunlichst Fernhaltung fremder Kranker durch Verhinderung ihrer Zuwanderung und schliesslich gesetzmässig zu erzwingende Isolierung besonders schwerer Fälle.

Die Tuberkulosevorbeugung mittels AO ist heute aus der theoretisch-wissenschaftlichen und laboratoriellen Vorstufe, auf Grund der Erfassung von Millionen, herausgetreten in den Zustand praktischer Massenanwendung.

Welches werden die Unkosten solcher massenweise durchgeführten Impfungen sein? Ganz geringe! Lassen Sie mich das kurz und praktisch klar machen! Nehmen wir an, eine Regierung nähme die AO-Impfung gesetzmässig in Aussicht. Verfügt sie über das nötige Impfmaterial, so entstehen nur sehr unbedeutende Ausgaben für medizinisches Personal bezw. Hilfspersonal. Eine Impfungsgruppe z.B., wie wir sie zu

organisieren pflegen, besteht aus einem Arzt, zwei Schwestern und mehreren Hilfspersonen. Sobald sie eingearbeitet ist und unsere Methode befolgt — sie kann von uns filmisch jederzeit und jeden Ortes vorgeführt werden —, so ist diese Gruppe fähig, an einem Orte in 6 Arbeitsstunden 5000 Menschen zu impfen. Da AO nach der oben mitgeteilten Anweisung an der grossen Mehrzahl der Normalen 3 mal, bei wenigen 10 mal injiziert wird, so nehmen wir einen zahlenmässigen Durchschnittswert von 4 Injektionen pro Kopf der Bevölkerung an, die vollendet geimpft werden soll. Praktisch bedeutet das, dass die Impfgruppe pro Tag — rechnerisch — 1250 Menschen vollendet impfen kann. Nehmen wir pro Woche $5^1/_2$ Arbeitstag an, so ergeben sich für ein Jahr 286 Arbeitstage, d.h. in einem Jahre können von einer Gruppe über 350.000 Menschen vollendet geimpft werden. Für die Heranbildung dieser Impfgruppe genügt eine leicht fassliche, wohl bewährte Vorschrift, gemäss der in den einzelnen Bezirken mühelos und ohne wesentlichen Aufwand die betreffenden Gruppen zu organisieren sind. Und da, wie wir oben mitteilten, bereits nach einem Jahre in dem geimpften Bezirke die Bedingungen hinsichtlich der Tuberkulose von Grund aus gebessert sind, so kann für die geimpften Bezirke im 2. Jahre eine zahlenmässig weitestgehende Einschränkung der Impfungen stattfinden.

Noch möchte ich, wenigstens in einem kurzen Überblick, das Verhältnis des *AO zum B.C.G.* berühren. Die Lübecker Tragödie ist noch in lebhafter Erinnerung. Und sie mag der Anlass sein, dass man sich in der Fachpresse so wenig damit beschäftigt — wenigstens, was Deutschland angeht. Nicht viel anders steht es mit der Sympathie für B.C.G. in Italien, in England, in den Vereinigten Staten von Amerika und in der Schweiz; etwas günstiger war gelegentlich die Stimmung in kleineren Staaten wie Norwegen, Schweden, Rumänien, Jugoslavien und in einigen Ländern Südamerikas.

Den wenigen Anhängern gegenüber habe ich aber doch die Absicht, darauf hinzuweisen, wo Vorteile und Nachteile liegen. Der Unterschied beider Mittel ist zunächst, wie ja bekannt, ein artgemässer. B.C.G. ist ein Rindertuberkelbazillus französischen Stammes. Logischerweise soll aber eine spezifische Tuberkuloseimmunität beim Menschen durch Immunogen vom „typus humanus" erzeugt werden. B.C.G. ist als allergene „R"-Form gezüchtet, AO vorzüglich als immunogene „S"-Form; B.C.G. ist monovalent, AO polyvalent. B.C.G. ist lebend und birgt stets die Möglichkeit in sich, Tragödien, wie die Lübecker, hervozurufen. AO ist als Präparat in einem Zustand von spontanem Tod, nicht mehr auskeimungs- und infizierfähig. Die Haltbarkeit des B.C.G. beträgt nur einige Tage; es muss immer wieder frisch hergestellt werden, während die Haltbarkeit des AO mehrere Jahre beträgt. AO besitzt absolut keine Schädlichkeit für Menschen, B.C.G. hingegen wirkt bei stomachaler Verabreichung marantisch und ruft oft Diarrhoe hervor — und gerade bei Säuglingen soll es prinzipiell stomachal verabreicht werden! Subkutan verabreicht erzeugt es schwer heilbare Abszesse an der Injektionsstelle. Eine Heilwirkung bei experimenteller Tuberkulose an Versuchtstieren fehlt bei B.C.G. vollkommen, bei AO ist sie — siehe unsere verschiedenen Mitteilungen! — ganz hervorragend. Bei B.C.G. existiert absolut keine Möglichkeit, optimal wirkende Dosen zu bestimmen, weil es eben gar keine immunisatorische Wirkung besitzt. Bei AO dagen vermag man den Heil- und Immunwert bei jedem herzustellenden Präparat genau zu bestimmen und die optimalen Dosen für die Praxis zu fixieren. B.C.G. ist unresorbierbar, AO wird wie physiologische Kochsalzlösung sehr leicht resorbiert. B.C.G. ist als Diagnostikum nicht anwendbar. Gerade AO aber ist im Gebrauch der Yoshida'schen Reaktion ein hochwillkommenes und vollendetes Diagnosemittel

(23, 41). Die Heilwirkung von AO am Menschen bei allen Formen der Tuberkulose sowie bei verschiedenen tuberkulös allergischen Erkrankungen ist so unvergleichlich und objektiv evident, dass diesbezüglich kein Wort mehr hinzugefügt zu werden braucht. Und wie steht es mit der Heilwirkung von B.C.G.? Die Antwort lautet: es gibt keine solche. Charakteristisch jedenfalls für die Beurteilung von B.C.G. als Schutzimpfstoff in seinem Heimatlande ist die Tatsache, dass bisher noch niemand in Frankreich in der Lage war, nachzuweisen, dass die Tuberkulosemortalität, die bekanntlich in Frankreich sehr hoch ist, durch B.C.G. irgendwie herabgedrückt worden wäre; und gleich gar nicht kann davon die Rede sein, dass irgendwo in Frankreich durch B.C.G. *bezirksmässige Tuberkuloseausrottung* betrieben worden wäre. AO ist, theoretisch wie praktisch, ein vervollkommnetes Tuberkuloseimmunogen. Es wird allen Forderungen der Tuberkulosebekämpfung in gleicher Weise gerecht.

Dieser kritische Vergleich des AO mit B.C.G., so zusammengedrängt er auch, des Raumes wegen, ausfallen musste, war nötig, um, wie gesagt, die noch vorhandenen B.C.G.-Jünger auf die Fruchtlosigkeit ihres Unternehmens hinzuweisen. Ich bin gerne bereit, noch ausführlicher und deutlicher zu reden; nicht zu ihrem Ruhme, aber zu ihrer Belehrung!

VII. Durch AO-Impfung bewirkte, günstige Nebenresultate.

Sowohl nach bezirksmässiger wie nach gruppenmässiger Impfung sind bezirksmässige bezw. gruppenmässige Zustandsänderungen deutlich zu beobachten, die wir als günstige Nebenwirkung bezeichnen können. Selbstverständlich treten sie auch bei Einzelimpfungen auf, sind aber nicht so deutlich zu beobachten, weil die Fälle eben nur vereinzelt vorkommen. Es sind Nebenerscheinungen, die uns selbst anfänglich überraschend kamen. Es handelt sich nämlich um die Heilung verschiedener Erkrankungen, die — bisher wenigstens — ursächlich gar nicht oder nur ungenügend geklärt waren. Da die Heilung dieser Krankheiten offenbar eine Folge der AO-Impfung ist, sind wir zu dem Rückschluss berechtigt, dass es sich hier um tuberkulös-allergische Erkrankungen handelt. Und zwar sind folgende zu nennen: Bronchialasthma, einfache Struma sowie morbus Basedowi, sympathische Ophthalmie sowie verschiedene bisher unheilbare Augenerkrankungen, periodisch rezidivierende Melancholie meist mit neuropathischer Störung des Verdauungstraktus, neuropathische Dermatitis verschiedener Form, ein Teil der akuten parenchymatösen Nephritis, akute exsudative Pleuritis und Peritonitis, chronische Gelenksynovialentzündung, spontanes Glottisödem sowie Quincke'sches Oedem, Amenorrhoë sowie Oligo- und Dysmenorrhöe, vielleicht auch die Hodgkin'sche Krankheit.

Die Aufzählung und Nennung so vieler Erkrankungen, die in Nebenwirkung der AO-Impfung geheilt wurden, mag gar manchen überraschen. Leider muss ich mich des Raumes wegen hier darauf beschränken, den Leser zu bitten, diese Erscheinung zunächst einmal als Tatsache hinzunehmen. Er mag aber versichert sein, dass ich bestrebt bin, bei erster Gelegenheit die obige Aufzählung mit praktischen Fällen zu belegen, was ich bereits in japanischen Zeitschriften zur Genüge getan habe. Eine verheerende Krankheit, die ich in der obigen Aufzählung noch nicht genannt habe, verdient es, hier abschliessend besonders aufgeführt zu werden. Das ist die Grippeepidemie. Es hat sich bei unseren Massenimpfungen allgemein gezeigt, dass, wenn z.B. in einem Dorfe nur die Schulkinder mit AO geimpft wurden oder in einem grösseren Bezirke nur ein einzelnes Dorf, dann anlässlich einer Grippeepidemie im ersten

Fall nur die Schulkinder, im zweiten das geimpfte Dorf von einer Grippeansteckung befreit blieben, und zwar ohne Ausnahme, selbst wenn in der ganzen Umgebung eine so starke Epidemie, wie im kalten Frühjahr 1936 in Mitteljapan, herrschte, dass die Schulen eine Zeit lang geschlossen werden mussten. Da doch kein ursächlicher Zusammenhang zwischen der Grippe und der Tuberkulose besteht, ist diese Erscheinung nur dadurch zu erklären, dass die *Widerstandsfähigkeit der Geimpften allseitig verstärkt wird.*

Jedenfalls handelt es sich bei allen oben genannten Krankheiten um Leiden, bei denen zumindest eine grosse Gruppe von ursächlich noch nicht geklärten Symptomen vermutlich durch eine bestehende tuberkulös-allergische Diathese verursacht wird und deshalb eben der kurativen und desensibilisierenden Wirkung des AO unterworfen ist.

VIII. Schlussbetrachtung.

Ich habe mich mit meinen Mitarbeitern länger als 20 Jahre um die Schaffung einer künstlichen Immunität gegen die Tuberkulose bemüht. Nunmehr glaube ich, die letzte Stufe auf der Treppe meiner Forschungsarbeit erreicht zu haben und an die praktische Verwendung der wissenschaftlichen Ergebnisse herantreten zu können. Nicht zuletzt sind es unsere Erfahrungen an rund anderthalb Millionen Menschen, die uns berechtigen, unsere Stimme ganz entschieden für *Tuberkuloseschutzimpfung* zu erheben.

Wenn man in einem besonders tuberkuloseheimgesuchten Bezirke alle Einwohner mit AO impft, so entsteht schon nach wenigen Monaten ein völlig anderer Zustand. Das Auftreten von Neuerkrankungen hört auf. Diejenigen, die vor der Impfung leicht krank waren, heilen so gut wie restlos aus. Überhaupt hebt sich der allgemeine Gesundheitszustand der Einwohnerschaft. Freilich bleibt ein Teil der bereits vor der Impfung Erkrankten als unheilbar zurück. Wenn es dann noch gelingt, diese verhältnismässig geringe Zahl von Schwerkranken zu isolieren, so ist es durchaus möglich, diesen Bezirk bereits in einem kurzen Zeitabschnitt von Tuberkulose zu befreien.

Was die Kosten für die Durchführung einer solchen Impfung betrifft, so sind sie äusserst gering, sicherlich aber unvergleichlich niedriger als die sehr kostspieligen Aufwendungen, die man bei den heutigen Methoden der Tuberkulosebekämpfung notwendig hat. (Oktober 1939).

AO-Schrifttum.

(Im Folgenden werden nur die wesentlichen Arbeiten angegeben.)

(1) Arima, Aoyama und Ohnawa: Kritik an der Vergangenheit und Gedanken über die Zukunft der Tuberkuloseimmunität mit besonderer Berücksichtigung unserer wachsarmen Tuberkelbazillenkultur. Festschrift für Aihiko Sata zu seinem 25 jährigen Professorjubiläum, 1920. — (2) Dies. Über ein neues spezifisches Tuberkuloseschutz- und -heilmittel, AO. Untersuchung über seine Tierpathogenität. Z. Tbk. Bd. 41, H. 3, 1924. — (3) Dies. Erzeugung von Tuberkuloseschutzimmunität bei Meerschweinchen. Z. Tbk. Bd. 42, H. 4, 1925. — (4) Dies. Erzeugung von Tuberkuloseschutzimmunität bei Kaninchen. Z. Tbk. Bd. 43, H. 2, 1925. — (5) Hudecsek, R.: Der Einfluss des AO auf das Fieber bei Lungentuberkulösen. Kekkaku Bd. 2, H. 5, 1924. — (6) Ōhira, T.: Die Tuberkulosebekämpfung in Spinnereien und AO. Kekkaku Bd. 3, H. 3, 1925. — (7) Arima, Aoyama und Ohnawa: Die Wirkung des AO auf Menschen. Z. Tbk. Bd. 47, H. 2, 1927. — (8) Bürgers: Über die Wirkung des spezifischen Tuberkuloseschutz- und -heilmittels nach Arima und Aoyama im Tierver-

such. Z. Tbk. Bd. 51, H. 3, 1928. — (9) Arima: Entgegnung auf Professor Bürgers Artikel. Z. Tbk. Bd. 5, H. 00, 1928. — (10) Kirchner, O.: Studien zur Morphologie und Biologie des Tuberkyloseerregers. III. Nichtsäurefeste Formen in Saponinglyzerinbouillonkulturen. Beitr. Klin. Tbk. Bd. 70, H. 3, 1928. — (11) Gewaltig: Beitrag zur Behandlung der Lungentuberkulose mit ihrer Fetthülle beraubten, lebenden, avirulenten Tuberkelbazillen. Beitr. Klin. Tbk. Bd. 71, H. 5/6, 1929. — (12) Arima: Ergebnisse der AO-Impfung bei tuberkulosebedrohten und schwächlichen Kindern. D. M. W. Nr. 29, 1929. — (13) Buschmann, H.: Beiträge zur Tuberkuloseschutzimpfung mit AO. Arch. Kinderhk. Bd. 77, H. 4, 1929. — (14) Arima und Taniguchi: Spezifisch-therapeuthische Versuche auf dem Gebiete der experimentellen Tuberkulose Beitr. Klin. Tbk. Bd. 74, H. 3/4, 1930. — (15) Shôji, Y.: Über die mit AO erfolgreich behandelte Netzhautentzündung mit weissen Flecken. Klin. Monatsbl. Augenhk. Bd 85, 1930. — (16) Arima: AO, ein spezifisches Tuberkulosemittel. Urban & Schwarzenberg, Berlin u. Wien. Vortrag gehalten auf d. 91. Versammlung Deutscher Naturforscher und Ärzte in Königsberg 1930. — (17) Ders.: Tuberkuloseschutzimpfung mittels AO. Forschungen und Fortschritte 6. Jg. Nr. 31. 1930. — (18) Ders.: Tuberkulosemittel AO. Beitr. Klin. Tbk. Bd. 77, H. 1, 1930. Vortrag gehalten auf d. westdeutschen Tuberkulosetagung, August 1930 in Hamburg. — (19) Ders.: Record made by AO, the first Edition. Ōsaka, 1929. — (20) Nakamura, B.: Zur Kenntnis der erfolgreichen Behandlung der exsudativen Uveitis sowie der sympathischen Ophthalmie mittels AO. Klin. Monatsbl. Augenhk. Bd. 89, 1932. — (21) Ogawa, I.: Ein Fall von mit AO erfolgreich behandelten Hirntumor. Chiryô to Shohô Bd. 12, 1931. — (22) Härtel, F.: Über Vorkommen, Verlauf und Behandlung der chirurgischen und Lungentuberkulose in Japan nebst Erfahrungen über Pondorff und AO. Deut. Z. f. Chir. Bd. 234, 1931. — (23) Yoshida, M.: Über eine neue spezifische Tuberkulosediagnostik, Yoshida'sche Reaktion (YR). Kekkaku Bd. 9, H. 12, 1931. — (24) Buschmann, H.: Beiträge zur Tuberkuloseschutzimpfung. II. Mitteilung. Arch. f. Kinderhk. Bd. 96, H. 5, 1932. — (25) Arima und Taniguchi: Über die Bestimmung der Werteinheit des AO durch Tierversuch. Beitr. Kln. Tbk. Bd. 81, H. 6, 1932. — (26) Urbanek, J.: Zur Frage der Entstehung und Ätiologie der periodisch rezidivierenden Hypopyon-Uveitis. Z. Augenhk. Bd. 79, 1932. — (27) Arima: Wesen und Bedeutung des Tuberkulosevakzins AO. D. M. W. Nr. 30, 1933. — (28) Nakamura, B.: Specific Treatment of ophthalmic Tuberculosis with a new Tuberculosisvaccine AO. Arch. of Ophth. Vol. 10, U.S.A. 1933. — (29) Shôji, Y.: Über die Verwertbarkeit der Yoshida'schen Reaktion in der Augenpraxis. Japan. Journ. of med. Sciences, X. Ophth. Vol. I. Nr. 3, 1933. — (30) Nakamura, B.: Beitrag zur Kenntnis der spezifischen Behandlung der Augentuberkulose mit besonderer Berücksichtigung der Iris- und Ciliarkörpertuberkulose. Vortrag geh. auf d. 14. intern. ophth. Kongress in Madrid 1933. — (31) Yauchihara, K.: Gynäkologische Tuberkulose und AO-Behandlung. Ijikôron Nr. 1010 1931, Tôkyô. — (32) Urbanek, J.: Fortschritte in der Behandlung der tuberkulösen Augenerkrankungen. W. klin. W. Nr. 49, 1934. — (33) Meller, J.: Tuberculosis and its relation spontaneous, posttraumatic ophthalmia, Trans. ophth. Soc. U. Kingd. 1934; zitr. Zentralbl. ges. Ophthl. 1935. — (34) Tertsch, R.: Über das Verhalten der Leukozytenzahl unter Einfluss des japanischen Tuberkuloseantigens AO als Methode zur Bestimmung der Immunitätsverhältnisse. Z. Augenhk. Bd. 85, 1935. — (35) Botteri, A.: und Spanic, A.: Über die Behandlung tuberkulöser Augenerkrankungen mit AO-Vaccine. Kekkaku Bd. 13, Nr. 7, 1936. — (36) Vasarhelyi, Y.: Über Tierexperimente mit dem Tuberkuloseschutzmittel AO. Z. Tbk. Bd. 74, H. 1, 1935. — (37) Shimasaki, T.: Die Yoshida'sche Reaktion und die Prognose der Lungentuberkulösen. Kekkaku Bd. 13. H. 5, 1935. — (37) Aoyama, K.: Allergie und Immunität der Tuberkulose. Rinshô Igaku 24. Jg. Nr. 4. 1936. — (38) Takeda, F.: Die Yoshida'sche Reaktion bei Kindertuberkulose. Nippon Ijishipô Nr. 723, 1936. — (39) Nishikawa, H.: Tuberkuloseausrottung in einem Bergdorf im Regierungsbezirk Wakayama. Ikwaijihô Nr. 2187 und Ijikôron Nr. 1253. 1936. — (40) Schmelzer: Experimentelle Untersuchungen mit dem spezifischen Tuberkuloseschutz- und -Heilmittel AO. Klin. Monatsbl. Augenhk. Bd. 94, 1935. — (41) Tahara, M.: Über die Yoshida'sche Reaktion in der Ophthalmologie. Michigan Bd. 35, H. 7. 1935. — (42) Nakamura, B. und Uchida, Y.: Über die Therapie der sympathischen Ophthalmie mit AO. Chûô Gankwa Bd. 29, H. 12. 1936. — (43) Mayenaga, S.: Heilung der 3 Fälle von Morbus Basedowi

durch AO-Behandlung. Õsaka Iji Bd. 8, Nr. 2, 1937. — (44) Mihály, U.: Az „AO" japan. tuberkulosis specificum. Praxis Medici Mai 1936 (Rumänisch). — (45) Nakamura, B. u. Uchida, Y.: Zur prophylaktischen Behandlung der sympathischen Ophthalmie. Arch. f. Ophth. Bd. 137, H. 2. 1937. — (46) Isaka, H.: Ergebnisse der bezirksmässigen Tuberkuloseausrottung in ländlichen Distrikten. Kekkaku Bd. 15, H. 8. 1938. — (47) Arima, Aoyama u. Ohnawa: Die erfolgreiche Bekämpfung der Tuberkulose mittels AO. Beitr. Klin. Tbk. Bd. 90, H. 7, 1937. — (48) Arima, R.: Die maskierten Tuberkulosen, die praktische Ärzte aufs Eis führen. Rinshô Naikwa Bd. 4, H. 4. 1938. — (49) Mayenaga, S.: Die Tuberkuloseausrottung in intensiv durchseuchten Dorfschaften. Ikwai Jihô 2302/4. 1938. — (50) Ayuso u. Oribe. Hodgkin'sche Krankheit und AO. Gaceta Medea Mexico 1936, Nr. 5. (Portugisisch). — (51) Botteri, A. u. Spanic, A.: Unsere Erfahrungen mit der „AO" Vakzine bei tuberkulösen Augenerkrankungen (jugoslavisch).

La Granulomatosi Coccidioide in Europa

per il

Pier Paolo Montessori

(*Dall' Istituto di Anatomia ed Istologia Patologica, R. Università di Pavia*)

(28.XII.1940.)

La granulomatosi coccidioide è una malattia propria dell' America del Nord (e particolarmente della California); rari sono i casi riscontrati in altre regioni come ad esempio quelle dell' America del Sud. In Europa sono quattro i casi segnalati sino ad ora e da considerarsi come autoctoni, vale a dire riguardanti soggetti non provenienti dalle regioni ove la malattia è endemica e quasi sicuramente non infettatisi con materiale proveniente dalle Americhe. Dal presente studio escludiamo il caso di Hartmann e Schoo riguardante un uomo morto ad Amsterdam del quale tuttavia mancano i dati clinici e quindi la nozione della autoctonicità della forma morbosa per l'Olanda. Hartmann, dopo aver creato per il micete da lui osservato nei tessuti malati il binomio *Blastosporidium Schooi*, propese per l'identità del parassita con il *Coccidioides immitis*.

Lo studio dei quattro casi europei quì ricordati e particolarmente quello degli stipiti fungini da essi isolati, permette qualche considerazione che credo utile rendere nota.

I primi due casi europei (riferiti anche nella statistica di Doroty Beck del 1931) furono esservati a Napoli (Italia) e resi noti attraverso le descrizioni di Boeri e Jacono (1929); un terzo caso è pure napoletano e venne pubblicato da Castellani e Jacono; il quarto caso è stato citato da Castellani e si riferisce ad un soggetto osservato a Londra pur essendosi infettato nei Balcani. Riporto per sommi capi tale casistica perchè può essere utile la comparazione con il quadro della malattia nord-americana.

Caso 1° (Boeri e Jacono, 1929): AA. Femmina di anni 14, nubile da Napoli, guantaia entrata in clinica (Clin. Med. R. Univ. di Napoli) il 12 Aprile 1929.

Nulla di notevole nell 'anamnesi eredo-famigliare e personale. L'attuale malattia è iniziata circa sette anni prima, apparentemente senza precedenti lesioni cutanee o delle mucose, con tosse, espettorato abbondante (a volte emorragico) e lievi elevamenti termici discontinui. Dopo due anni, pur continuando questi disturbi, si verificò un versamento pleurico destro che sparí in poco tempo. I disturbi anzidetti malgrado tutte le cure, sono continuati con sempre crescente intensità sino al ricovero dell' inferma nella clinica.

All' esame clinico si nota normale costituzione scheletrica con nutrizione abbastanza scaduta.

In corrispondenza della zona polmonare sopra e sottoscapolare di destra si rileva ipofonesi, diminuzione del fremito, respiro soffiante, ronchi e rantoli a medie e piccole bolle; in corrispondenza della base di sinistra si ascolta chiaramente soffio anforico, con suono timpanico alla percussione.

La ricerca dei bacilli di Koch nell' espettorato riesce negativa; pure negativa è la prova biologica; invece microscopicamente si riscontrano elementi di un micete che viene isolato e identificato come appartenente al genere *Blastomycoides* Castellani.

Reazione di v. Pirquet lievemente positiva, cosí come la reazione generale alla tubercolina per via sottocutanea senza reazione a focolaio. La deviazione del complemento per la tubercolosì è negativa; l'intradermoreazione con emulsione di *Cryptococcus* sp. è fortemente positiva mentre la cutireazione con la stessa emulsione è solo lievemente positiva. Discreta reazione generale e reazione di focolaio con iniezione sottocutanea di 1 cc. di emulsione di *Cryptococcus*; deviazione del complemento con antigene micetico, positiva, mentre è negativa quella con l'antigene luetico.

All' esame radiologico si hanno numerose ombre ilari e periilari che a destra si estendono fino alle base; nel campo polmonare sinistro si nota una caverna delimitata da un sottile alone reattivo nella proiezione della V vertebra posteriormente.

In clinica furono praticate cure di jodipina per via endotracheale, la terapia vaccinica e le iniezioni endovenose di jodo associate a novarsenobenzoli. La paziente uscì molto migliorata dopo quattro mesi e continuò a curarsi in casa ancora per molti mesi, raggiungendo la guarigione quasi completa con scomparsa della caverna polmonare.

Caso 2°: (Boeri e Jacono, 1929) L.C. di anni 40, maschio, operaio dei silos granari, in Napoli.

Assenza di precedenti famigliari ed ereditari. Da cinque anni lavorava nei Silos del porto di Napoli ed era addetto al carico ed allo scarico del grano nell' interno dello stabilimento; la malattia era cominciata due anni innanzi con tosse, espettorato mucopurulento a volte emorragico, con febbre discontinua, accessi asmatici. Vi era lieve deperimento organico. Malgrado le cure intrapprese, anche dopo allontanamento per lungo periodo di tempo dallo stabilimento ed uno successivo di maschera nel disimpegno del lavoro, le condizioni di malattia persistettero, anzi si aggravarono. Vi era stata qualche rara emottisi.

All' esame clinico si osservava una buona costituzione scheletrica, diminuzione del pannicolo adiposo, voce rauca, discreto grado di anemia. Temperatura subfebbrile.

All' esame obbiettivo si notava un catarro bronchiale diffuso ai due emitoraci, con rilievo di ronchi e di rantoli a medie e grosse bolle. In corrispondenza della zona sopra e sottoclavicolare di destra si osserva spiccata ipofonesi che va attenuandosi nelle regioni sottostanti senza che si raggiunga mai il suono chiaro polmonare; alla palpazione il fremito vocale tattile è rinforzato discretamente, specie in alto; con l'ascoltazione si nota respiro soffiante in alto ed aspro in basso, con rantoli a medie e piccole bolle e, in alto, a spiceata consonanza. A sinistra si nota respiro aspro specie nelle zone sopra e sotto-clavicolare, con rantoli a medie e grosse bolle.

L'esame radiografico faceva notare infiltrazione apicale sinistra e lobare superiore a destra; notevole aumento delle ombre periilari.

Tutte le consuete indagini immunologiche per la tubercolosi furono negative, come negativa risulto' la ricerca dei bacilli di Koch nell' espettorato anche con la prova biologica. Negativa la reazione di Wassermann.

Cutireazione ed intradermoreazione positive con antigeni fungini; sporoagglutinazione positiva $^1/_{150}$. Dall' espettorato viene isolato un fungo che viene identificato come appartenente al genere *Blastomycoides* (Castellani).

Quest' ammalato venne sottoposto per un anno a cure endomuscolari di jodio, a cure di joduro „per os", a iniezioni endotracheali di jodipina, a novarsenobenzoli, ecc. Ottenne un lieve miglioramento, ma poi ebbe una riacutizzazione dei disturbi. Una lunga cura di neostibosan, praticata per sei mesi, determinò un notevole miglioramento che perdurò (1932).

Gli stipiti fungini di questi due casi vennero isolati e classificati dal Prof. J. Jacono di Napoli ed a lui lasciamo la responsabilità del reperto; innanzitutto essi vennero provvisoriamente distinti con i nomi di *Blastomycoides A.* e *Blastomycoides B.*; le ulteriori ricerche dimostrarono che i due stipiti erano identici. Jacono studiò il comportamento biologico e patogenetico dei due ceppi negli animali da esperimento e nel materiale patologico osservò la comparsa di forme fungine rappresentanti una tipica endosporulazione; questo reperto considerato sulla base delle figure riportate da Jacono nei suoi contributi sperimentali in unione con i dati colturali e micromorfologici del fungo „in vitro" permettono senz' altro di affermare che i due stipiti sono da riportarsi alla specie *Coccidioides immitis* Stiles in Rixford e Gilchrist, 1896. Ciferri e Redaelli non ebbero la possibilità di revisionare questi stipiti al tempo del loro studio monografico sulla granulomatosi coccidioide e neppure io ho avuto ora tale possibilità. Pertanto la natura coccidioidica delle lesioni dei due pazienti sopra ridescritti viene

fatta sulla base delle affermazioni di Jacono e sui reperti che egli ha ottenuto sperimentalmente attraverso prove biologiche.

Nel 1933 Castellani e Jacono descrivono un caso (*caso 3°*) di granulomatosi sottocutanea ed ossea che essi attribuiscono ad una nuova specie indicata come *Glenospora meteuropea.*

Caso 3°: Signora di Napoli che si ammala localmente ad una regione glutea in seguito ad una iniezione ipodermica di olio canforato praticata da un' infermiera. L'affezione iniziò con una tumefazione seguita da un processo ulcerativo che si estese lentamente in intrambe le natiche sotto forma di profonde cavità a superficie granulomatosa. Successivamente vennero colpiti il sacro ed alcune vertebre. Dopo un anno di intensa cura jodica le lesioni andarono a guarigione residuando profonde cicatrici deformanti.

Lo stipite fungino venne da Castellani e Jacono identificato con un altro stipite che era stato da Castellani isolato da una affezione cutanea (blastomicosi cutanea) in un malato a Londra (*4° caso*), ma che aveva contratto la malattia nei Balcani. Su questo caso non abbiamo più dettagliate notizie.

Nel 1936 Ciferri e Redaelli studiarono colturalmente micromorfologicamente e biologicamente i due stipiti („napoletano" e „balcanico") della *Glenospora meteuropea* Castellani, anche in comparazione con numerosi stipiti di *Coccidioides immitis* di provenienza americana. Da questo studio apparve chiaro che il „ceppo napoletano" doveva riportarsi a *Coccidioides immitis*, mentre per il „ceppo balcanico" i due Autori lasciarono provvisoriamente sospesa ogni definitiva conclusione perchè, nelle loro mani, la prova biologica e particolarmente lo studio morfologico del micete in condizioni parassitarie animali (cavia, ratto) non aveva fornito alcun elemento positivo per l'identificazione sua con il „ceppo napoletano" e quindi con il *Coccidioides immitis.* Ciferri e Redaelli credettero opportuno (1936) di elevare il „ceppe napoletano" a varietà del *Coccidioides immitis typicus* tenendo in considerazione quasi esclusivamente il criterio geografico ammettendo tuttavia la possibilità che tale ceppo potesse essere biologicamente meno attivo degli stipiti tipici americani in quanto sosteneva una forma morbosa che, pur grave, andò verso guarigione. La varietà prese il nome di *Coccidioides immitis* var. *metaeuropaeus* Ciferri et Redaelli, 1934.

Io ho ripreso lo studio dei due ceppi di *Glenospora meteuropea* Castellani, eseguendo ancora una comparazione con alcuni stipiti americani di *Coccidioides immitis.*

Osservazioni personali:

1° *esperimento*

Sono state eseguite inoculazioni della *Glenospora meteuropea* Castellani („ceppo napoletano") in lotti di conigli, cavie e ratti allo scopo di definire il complesso delle attività biologiche dello stipite.

Tutte le tre specie di animali usate si sono dimostrate recettive al micete: tipica apparve la formazione del granuloma nella cavia con una malattia che nella sua evoluzione portò a morte gli animali. Il coniglio, inoculato per via endovenosa, apparve discretamente recettivo e la morte intervenne sopratutto per la gravità delle localizzazioni granulomatose polmonari. Anche lo studio istopatologico delle lesioni, cercando di valutare il significato della forma dell' infiammazione come espressione delle capacità reattive delle difese normali degli animali, confermò una maggiore recettività del coniglio rispetto alla cavia; in quest' ultimo animale tuttavia la forma del tipico granuloma è più suggestiva dato l'equilibrio delle difese immunitarie.

Un lotto di ratti venne inoculato con una coltura (in brodo glucosato) molto vecchia; gli animali resistettero all' infezione ed alcuni non presentarono che un lesione locale facilmente riparata; un altro lotto venne inoculato con una coltura più giovane (sempre in brodo glucosato) e la mallattia si svolse allora particolarmente rapida la-

sciando intravvedere nell' animale (inoculato per via endotesticolare ed endoperitoneale) una notevole recettività; nell' infiammazione granulomatosa prevalsero di gran lunga fatti disintegrativi sino a necrotici mentre il micete si presentava abbondantissimo nelle lesioni, ricco di zoosporangi a parete liscia.

Questo esperimento mentre permette di affermare che la virulenza dello stipite può variare con l'età della coltura (in accordo con vedute anche recenti di studiosi americani circa il valore patogeno dei ceppi in rapporto con la presenza o meno, nelle colture, delle ipnospore), conferma ancora una volta i reperti di Ciferri e Redaelli sulla spiccata recettività dei ratti al *Coccidioides immitis* ed i risultati delle prove sperimentali eseguite da Jacono con gli stipiti isolati dai due casi napoletani (1° e 2° caso) a lesioni polmonari. Lo stesso esperimento conferma inoltre ancora una volta il reperto di Ciferri e Redaelli circa l'identificazione della *Glenospora meteuropea* („ceppo napoletano") con *Coccidioides immitis* sulla base sopratutto della morfologia del micete nei tessuti granulomatosi animali.

2° *esperimento*

Questo è stato condotto inoculando in conigli, cavie e ratti la *Glenospora meteuropea* Castellani, „ceppo balcanico". Esse ceppo, introdotto negli animali per via sottocutanea, endoperitoneale, endotesticolare (ratti) ed endovena (conigli), ha mostrato un comportamento non differente da quello della *Glenospora meteuropea* „ceppo napoletano". Il decorso della malattia sperimentale, il quadro anatomo-patologico (come quello istopatologico) non presentavano divergenze degne di nota; è stato possibile osservare una maggiore resistenza dei conigli di fronte a questo „ceppo balcanico", maggiore che nei confronti di quelle „napoletano".

Interessante è stato lo studio microscopico della granulomatosi perchè ha permesso il rilievo della forma animalizzata del micete che si è presentato con i caratteristici sporangi e con le tipiche sporangiospore del *Coccidioides immitis.*

Questo esperimento, pertanto, ha il suo valore perchè, oltre che confermare la identità del „ceppo balcanico" con il „ceppo napoletano", permette di dimostrare che anche il „ceppo balcanico" deve ricondursi a *Coccidioides immitis.*

3° *esperimento*

Questo esperimento ha consistito nella comparazione dei risultati ottenuti con i suddetti 1° e 2° esperimento con quelli di inoculazione in conigli, cavie e ratti di stipiti americani di *Coccidioides immitis.* Sono stati usati il *Blastomycoides immitis* Castellani (ceppo originale del Castellani isolato da una forma blastomicosica nordamericana), il *Coccidioides immitis* „ceppo N. 1776" del Prof. F. D. Weidman di Philadelphia; il *Coccidioides immitis* „ceppo N. 1139" dello stesso Prof. Weidman; questi stipiti, già studiati anche da Ciferri e Redaelli (1936) sono stati classificati a suo tempo come *Coccidioides immitis typicus.*

Lo studio comparativo è stato fatto sulla base delle caratteristiche colturali, di quelle micromorfologiche „in vivo" ed „in vitro", di quelle biologiche.

Nessuna differenza sostanziale è apparsa tra i cinque stipiti presi in esame; per questo la conclusione definitiva è che i due stipiti di *Glenospora meteuropea* Castellani („napoletano", e „balcanico") non sono praticamente differenziabili dal *Coccidioides immitis typicus,* anche se si possono mettere in evidenza delle piccole variazioni biologiche di fronte agli animali da esperimento; pertanto io ritengo non sia necessario e forse neppure opportuno individuare i due ceppi europei di questa specie come una varietà (*Coccidioides immitis* var. *metaeuropaeus*) come avevano fatto Ciferri e Redaelli almeno per il „ceppo napoletano".

4° esperimento

In questo esperimento mi sono preoccupato di vedere se il pretrattamento di cavie e ratti con piccole dosi ripetute dei ceppi fungini usati per gli esperimenti precedenti fossero atti a creare condizioni nuove di premunizione o di iperrecettività che potessero illuminare eventuali situazioni proprie della patologia spontanea della granulomatosi coccidioide.

I ratti pretrattati (iniezioni sottocutanee di dosi piccole di colture in brodo glucosato ricche di clamidospore, ripetute a giorni alterni per circa 20 giorni) non hanno presentato, di fronte ad una dose minima mortale introdotta dopo 15 giorni dall' ultimo trattamento, nè stati di premunizione nè condizioni di iperrecettività, evolvendosi la malattia come in ratti di controllo. Anche nelle cavie non si sono ottenute modificazioni della recettività istogena negli animali pretrattati nè si sono messe in evidenza movimenti sierologici nonostante una certa reattività allergica della cute.

Lo studio istopatologico accurato delle lesioni osservate in tutti gli animali saggiati oltre che permetterci il rilievo, sulla base della morfologia della infiammazione, della maggiore recettività dei ratti di fronte al *Coccidioides immitis*, che non delle cavie e del coniglio, ci ha permesso anche alcune considerazioni a proposito delle variazioni morfologiche del parassita. E' noto come il *Coccidioides immitis* presenti, nei tessuti, aspetti vari: ora con elementi rotondi a doppio contorno di varie dimensioni, quasi sempre inclusi entro cellule istiocitarie e cellule giganti, ora con elementi grandi, rotondi, a capsula spessa semplice o dupplice che hanno valore di zoosporangi contenenti un numero vario di sporangiospore. La morfologia degli sporangi è alquanto varia particolarmente per ciò che si riferisce alla figurazione ed ornamentazione della capsula: questa talora è liscia e semplice, tal altra è duplice ed ornata di verrucosità esterne e di spinulazioni che la rendono molto caratteristica. Il reperto dei due aspetti si può osservare anche nella stessa lesione e quindi nello stesso granuloma; più frequentemente si osserva in animali diversi; ci sembra che l'aspetto vario della capsula dello sporangio sia in rapporto con la forma dell' infiammazione a sua volta dipendente dalla recettività naturale od acquisita dei tessuti dell' espite. Così negli animali molto recettivi dove la forma dell'infiammazione vede prevalere i processi essudativi necrotici su quelli produttivi, più tipicamente granulomatosi, lo sporangio (sempre in numero notevole con gli altri elementi fungini) appare spesso liscio, a capsula semplice, con un numero di spore piuttosto elevato. Negli animali meno recettivi e più resistenti, dove nel granuloma prevalgono le attività arginatrici del processo e la finalità benefica dell' infiammazione è in parte raggiunta, il numero degli sporangi è limitato, la capsula è figurata e pure ridotto è il numero delle sporangiospore.

Queste considerazioni hanno valore quando si tenga presente che al polimorfismo di *Coccidioides immitis* nelle condizioni parassitarie non è possibile assegnare un significato valido alla differenziazione di specie e di varietà, trattandosi di modificazioni dipendenti dalle modalità reattive del sustrato vivente.

* * *

Possono i casi europei di granulomatosi coccidioide considerarsi veramente autoctoni, autorizzandoci a fissare l'esistenza di un focolaio, sia pure esiguo, della malattia al di fuori delle Americhe? Non possiamo mettere in dubbio le affermazioni di coloro che hanno illustrato i casi: i pazienti non avrebbero mai abbandonato l'Italia (nei primi tre casi) e l'Europa (quarto caso). Come tali quindi i detti casi devono considerarsi come autoctoni: resta a vedere se il materiale infettante proveniva da stipiti viventi la vita saprofitaria nell' ambiente dove i casi si sono presentati, oppure se vi è stato

trasportato da altrove. Il fatto che tre di essi si sono verificati in una città che è porto di mare ampiamente aperta ai traffici con le Americhe, il fatto che uno di essi, poi, si è verificato in un operaio addetto ai silos granari dello stesso porto di Napoli, potrebbe dare adito alla ipotesi che i materiali fungini infettanti possano essere di origine oltremarina e forse americana. Non abbiamo tuttavia elementi per avvalorare la nostra ipotesi.

D'altra parte dobbiamo anche ricordare che un micete forse non molto lontano nella sistematica dal *Coccidioides immitis*, il *Rhinosporidium Seeberi* è stato osservato in un caso sicuramente autoctono sotto ogni punto di vista in un paese della Lombardia, restando cosí l'unico caso europeo della malattia (la rinosporidiosi) relativamente frequente invece in India, nel Sud Africa, nelle Americhe (caso di Denti ed Orlandi).

Un criterio che, a tutta prima, poteva lasciar credere che gli stipiti europei (e particolarmente quelli napoletani da noi meglio conosciuti) potessero essere differenti, almeno biologicamente, da quelli americani (nonostante le affermazioni scaturite dai nostri attuali esperimenti), avvalorando l'ipotesi di un focolaio autoctono di fungo coccidioide in Italia, è quello della constatazione che i casi clinici da essi determinati hanno tutti avuto un' evoluzione relativamente benigna (almeno per le notizie che ci sono pervenute in proposito), senza una trasformazione delle forme polmonari e delle granulomatosi sottocutanea verso gli stadi più gravi, generalizzati, quali si sono osservati nella grande maggioranza dei casi classici americani. Ciò poteva lasciar arguire che, almeno nell' uomo, gli stipiti europei di *Coccidioides immitis* fossero lievemente attenuati rispetto quelli americani, atti a dare forme morbose anche arginabili e risolvibili con terapia iodica.

Le recenti conoscenze della granulomatosi coccidioide, scaturite attraverso una disamina molte attenta della epidemiologia, della clinica e della patologia eseguita in questi ultimi anni in California ad opera sopratutte di Dickson sull' uomo e da altri studiosi sugli animali (sopratutto sui bovini), ci mostrano questa singolare malattia in un complesso polimorfismo che deriva sopratutto dal fatto che la granulomatosi coccidioide deve essere considerata come una forma morbosa nettamente allergizzante e come tale analoga alle grandi malattie allergizzanti quali la tubercolosi; sono stati rivelati pertanto, nella stessa malattia granulomatosa, infezioni precoci e latenti, complessi primari simili a quelli della tubercolosi polmonare umana, forme acute polmonari diffuse, febbrili, a rapida risoluzione con guarigione completa spontanea, o con residuati dai quali possono in seguito originare forme croniche del tipo più nettamente granulomatoso; complessi allergici accompagnano o influenzano le ferme primarie e le forme secondarie contribuendo quindi al polimorfismo della malattia. Il vecchio concetto della irreparabilità della malattia (creatosi nei primi tempi della sua conoscenza sulla base dell' esame dei soli casi gravi, conclamati, inarrestabili) si è venuto modificando; non può quindi più farci meraviglia il tipo dell' evoluzione clinica ed anatomica dei casi osservati in Italia, la loro remissività anche a semplici cure di preparati iodici; pertanto non ci sembra necessario ricercare solo nella peculiare biologia degli stipiti europei di *Coccidioides immitis* la ragione del tipo delle forme morbose.

Conclusioni:

Dopo aver ricordato i quattro casi che rappresentano in Europa la granulomatosi coccidioide, ho riveduto alcuni degli stipiti fungini isolati da questi casi, indagandone sopratutto la biologia. Ho portato la mia attenzione sui due stipiti di *Glenospora meteuropea* Castellani, l'uno „napoletano" e l'altro „balcanico"; lo studio di questi stipiti è

stato fatto in comparazione con alcuni stipiti di *Coccidioides immitis* di provenienza americana. Dallo studio si possono trarre le seguenti conclusioni:

1) Si è confermato che la *Glenospora meteuropea* Castellani, „ceppo napoletano", è uno stipite di *Coccidioides immitis*, come avevano già affermato Ciferri e Redaelli nel 1934; si è dimostrato inoltre che anche il „ceppo balcanico" della stessa *Glenospora* è analogamente un *Coccidioides immitis*, reperto che non era sato ottenuto da Ciferri e Redaelli nella loro ricerca monografica.

2) Lo studio biologico di questi due ceppi (inoculazione in cavie, conigli e ratti) ha dimostrato che essi non sono differenziabili da stipiti americani di *Coccidioides immitis* con i quali sono stati comparati. Non sembra pertanto giustificato il tenerli distinti dal *Coccidioides immitis typicus* come avevano fatto Ciferri e Redaelli (almeno per la *Glenospora meteuropea* „ceppo napoletano) creandone una varietà (*Coccidioides immitis* var. *metaeuropaeus*), sulla base del solo criterio geografico, non avendo i due Autori, al tempo della loro monografia (1936), completate le ricerche comparative. Pertanto anche i ceppi europei della granulomatosi coccidioide non possono che classificarsi nella grande specie *Coccidioides immitis typicus* (Stiles in Rixford et Gilchrist) Ciferri e Redaelli.

3) Lo studio biologico dei ceppi suddetti e di altri tre di provenienza americana ha confermato ancora una volta la maggiore recettività dei ratti in confronto delle cavie e dei conigli. Questa maggiore recettività appare dimostrata della maggiore gravità della malattia, dalla forma dell' infiammazione nella quale prevalgono i fatti essudativo-necrotici su quelli produttivi a carattere demarcante.

4) Esperimenti di pretrattazione di cavie e di ratti con piccole dosi ripetute di *Coccidioides immitis*, non hanno creato, almeno per le condizioni sperimentalmente realizzate, alcuna modificazione apparente nella recettività di questi animali di fronte alla dose minima mortale e nei confronti di controlli.

5) L'attuale studio dei ceppi europei era stato suggerito dal bisogno di constatare se gli stipiti fossero biologicamente diversi da quelli americani, dal momento che i casi clinici europei avevano avuto tutti (ed almeno tre dei quattro noti) un decorso relativamente benigno ed una remissività di fronte alla cura con preparati iodici. Mentre da una parte si è visto che biologicamente gli stipiti europei non differiscono da quelli americanì, le moderne conoscenze sul polimorfismo anatomo-clinico della granulomatosi coccidioide intesa come una tipica malattia allergizzante, possono giustificare anche gli andamenti e gli esiti della casistica europea.

6) Resta sempre discutibile e di non facile soluzione il problema della vera autoctonicità dei casi europei.

Sommario:

L'Autore passa in rassegna i quattro caso europei, ritenuti autoctoni, di granulomatosi coccidioide. Dai due casi napoletani con lesioni broncopolmonari Boeri e Jacono hanno isolato due stipiti chiamati *Blastomycoides A.* e *Blastomycoides B.* Lo studio biologico eseguito da Jacono ha dimostrato essere questi stipiti appartenenti alla specie *Coccidioides immitis*. Dal caso terzo (granuloma dei glutei osservato a Napoli da Castellani e Jacono) è stato isolato un ceppo identificato da Castellani come *Glenospora meteuropea* e ritenuto identico ad altro ceppo isolato dallo stesso Castellani da un caso di blastomicosi cutanea osservato in un paziente a Londra ma infettatosi nei Balcani (quarto caso).

L'Autore studia biologicamente i due ceppi („napoletano" e „balcanico") della *Glenospora meteuropea* Castellani e mentre conferma il reperto di Ciferri e Redaelli (1934) essere il „ceppo napoletano" un *Coccidioides immitis*, dimostra che anche il

„ceppo balcanico" è analogamente uno stipite di questa specie. Esegue poi una comparazione prevalentemente biologica dei due stipiti suddetti con alcuni ceppi americani di *Coccidioides immitis*; dimostra che non esistono differenze biologiche sulla base dello studio delle attività patogene di fronte a ratti, conigli e cavie. Pertanto l'Autore non ritiene giustificato il tenere distinti gli stipiti europei di *Coccidioides immitis* come varietà (*Coccidioides immitis* var. *metaeuropaeus*) come avevano fatto Ciferri e Redaelli sulla base del solo criterio geografico.

Zusammenfassung:

Verf. nimmt in besonderer Betrachtung die vier europäischen, bisher als autochton gehaltenen Fälle, von Granulomatosis coccidioides. Bei zwei neapolitanischen Fällen haben Boeri und Jacono aus den bronchopneumonischen Läsionen, zwei Stämme isoliert: *Blastomycoides A.* und *Blastomycoides B.* Nach dem biologischen Studium von Jacono haben sich diese als Stämme von *Coccidioides immitis* erwiesen. Vom dritten Fall (Glutealgranulom von Castellani und Jacono in Neapel beobachtet), wurde ein Stamm isoliert welcher von Castellani als *Glenospora meteuropea* identifiziert und gleich dem anderen von Castellani in London bei einem sich in den Balkanen infizierten Patienten isolierten Stamm betrachtet wurde (vierter Fall).

Verf. untersucht biologisch diese zwei Stämme („neapolitanischer" und „balkanischer" Stamm) der *Glenospora meteuropea* Castellani und indem er den Befund von Ciferri und Redaelli (1934) dass der „neapolitanische Stamm" ein *Coccidioides immitis* ist, bestätigt, beweist er auch, dass der „balkanische Stamm" dem *Coccidioides immitis* gehört. Er vergleicht dann beide Stämme von *Glenospora* mit einigen amerikanischen Stämmen von *Coccidioides immitis* und beweist auf Grund der Untersuchung der pathogenen Tätigkeit den Ratten, Meerschweinchen und Kaninchen gegenüber, dass keine biologischen Unterschiede bestehen. Darauf hält Verf. als nicht Berechtigt den Unterschied zwischen den europäischen Stämmen von *Coccidioides immitis* als Varietät (*Coccidioides immitis* var. *metaeuropaeus*) wie es Ciferri und Redaelli auf Grund der einzigen geographischen Norm getan hatten.

Summary:

The four so-called autochtonous european cases of coccidioidal granuloma are reviewed. From two napolitan cases od pneumobronchial diseases Boeri and Jacono isolated two strains of *Blastomycoides* (*A.* and *B.*), laterly demonstrated as *Coccidioides immitis* (Jacono). From the third napoletan case (granuloma of glutea) Castellani and Jacono isolated *Glenospora meteuropea*, considered as identic to other strains isolated by Castellani from man at London but infected in the Balkans (forth european case).

The „napoletan" and the „balkanic" strains, as well as *Glenospora meteuropaea* were revised by the A. The observations made by Ciferri and Redaelli (1936) on „napoletan" strain were confirmed, this fungus being a *Coccidioides immitis*; also the „balkanic strain" is the same species. From the comparison, chiefly a biological one, from the two strains with typical american strain of *Coccidioides immitis* on mice, guinea-pig and rabbit, the almost complete identity has been demonstrated.

As conclusion, the european strains must be confused amongst the american strains of *Coccidioides immitis*; and the varietal entity established, on geographical bases, by Ciferri and Redaelli (*Coccidioides immitis* var. *metaeuropaeus*) must be nullified.

Bibliografia:

Beck D. M., The coccidioidal granuloma. Californian Depart. of Public Health, Bull. special N. 57, (1931). — Castellani A., Med. press and circular, mai, (1933). —

Castellani A. e Jacono I., J. trop. med. a. hyg., **36,** 287, (1933). — Castellani A. e Jacono I., Ann. med. nav. e colon., **40,** 625, (1934). — Ciferri R. e Redaelli P., Morfologia, biologia e posizione sistematica di *Coccidioides immitis* Stiles e delle sue varietà, con notizie sul granuloma coccidioide. Reale Acc. d'Italia, Mem. Classe Sci. fisic. met. nat., **7,** N. 13, (1936). — Dickson E. C., Calif. Depart. Public Health, Bull. special N. 57, (1931). — Dickson E. C., Arch. Int. Med., **59,** 1029, (1937); Calif. West. Med., **47,** 150, (1937); J. Am. Med. Ass., **111,** 1326, (1938); The Am. Rev. of Tuberc., **38,** 722, (1938). — Hartmann M. u. Schoo H. J. M., Nederl. Tijdschr. v. Geneesk., (2), (1912). — Boeri G. e Jacono I,. 35° Congr. Soc. Ital. Med. Int., Ed. Pozzi, Roma, (1929). — Jacono I., Riforma Med., **46,** 590, (1930); Il Morgagni, **72,** 683, (1930). — Redaelli P. e Ciferri R., Boll. Soc. Ital. Biol. sperim., **9,** 998, (1934); Bull. Sez. Ital. Soc. Intern. Microbiol., (7), (1934).

L'allergia e l'immunità nelle micosi

3°: Allergia e immunità nelle dermatofizie

di

Cesare Cavallero

(*dall'Istituto di Anatomia ed Istologia patologica della R. Università di Pavia*)

(1.V.1940.)

Cenni storici

E' già da tempo noto che le dermatofizie non constituiscono un'affezione limitata al tratto di cute su cui il fungo ha determinato la malattia caratteristica; molti fatti clinici e sperimentali già dal principio del nostro secolo hanno indotto infatti a considerare la dermatofizia una *malattia generale*, capace cioè di interessare *in toto* l'organismo parassitato. Plato nel 1902 ci ha dato sperimentalmente la miglior documentazione di questo fatto: in conigli precedentemente inoculati in peritoneo con un'emulsione di coltura di *Trichophyton*, una successiva iniezione ipodermica del filtrato colturale dello stesso fungo ha determinato negli animali, infettati da 4 giorni, una netta elevazione termica. Escluso negli esperimenti di controllo che l'elevazione termica fosse in dipendenza di una tossicità primaria del filtrato [1]), l'Autore giustamente ha avanzato l'ipotesi che si trattasse di una vera manifestazione allergica.

La primitiva osservazione sperimentale di Plato, che invero in seguito fu contraddetta da altri autori (Bloch e Truffi) (e noi oggi di questo ci rendiamo conto tenendo presente l'elettivo dermatotropismo di questi miceti), ha indotto questo ricercatore a indagare in collaborazione con Meisser se l'organismo affetto di tricofizia reagisce ai prodotti specifici elaborati dal fungo, cosi come l'organismo tubercoloso reagisce specificamente alle introduzioni di tubercolina. Plato e Meisser hanno preparato la *tricofitina* e, iniettandola in ammalati di forme profonde di tricofizia, hanno ottenuto una netta reazione febbrile, talora fino a 40° C, ed altri sintomi generali (dolori articolari, cefalea, sudori, anoressia), una reazione focale a livello della lesione micosica, denunciata da un senso soggettivo di cociore e dal reperto obbiettivo di un aumento dei fatti suppurativi pustolosi locali, e spesso anche una reazione locale nel punto sede della introduzione dell'allergene.

Truffi ha ripreso questi studi e ne ha confermato i risultati; egli, usando di diversi estratti di *Tr. Micr.* e *Ach.*, ha dimostrato che la reazione non è specie-specifica, ma di gruppo; che essa si può ottenere solo con gli estratti di *Tr.* e di *Micr.*, e non con gli es-

---

[1]) Ai tempi di Plato era noto che i dermatofiti non lasciano passare nei mezzi colturali sostanze tossiche per l'animale da esperimento: Calderone infatti aveva già dimostrato che l'iniezione di filtrati colturali in medie dosi non determinano fenomeni morbosi e che solo ben 10 cc. di filtrato di brodo-coltura di *Achorion* e di *Trichophyton* sono capaci di determinare un qualche disturbo generale; Truffi si era pronunciato anch'esso per una atossicità dei filtrati essendo giunto ad inocularne negli animali per via peritoneale fino a 6 cc. senza ottenere effetti apprezzabili, e lo stesso Plato, che era salito a dosi anche maggiori, era stato indotto a concludere nello stesso senso. Altrettanto concluderanno Bodin e Gautier (1907) nei riguardi dell'*Achorion gypseum*, da essi per i primi descritto come agente del favo umano. Solo Bloch è stato indotto a ritenere da alcuni suoi esperimenti che i filtrati di coltura di dermatofiti abbiano una qualche azione tossica: egli iniettava dei brodo-filtrati di colture vecchie di 8 mesi ripetutamente nel sottocute ed in peritoneo di cavie ed osservava che dopo 3 sole settimane il peso degli animali era diminuito di 400—600 gr.; ma questi esperimenti, date le modalità tecniche seguite e date le proprietà anafilattizzanti ed allergizzanti dei filtrati di colture fungine, non sono certo sufficienti per farci ammettere senz'altro l'esistenza di una tossicità primaria dei filtrati.

tratti dell'*Ach.*; che gli estratti conservano tale proprietà anche se riscaldati a 120° C. e che, infine, nelle forme superficiali e torpide di tricofizia, in cui la reazione in generale è negativa, l'irritazione e l'attivazione di queste mediante un trattamento con olio di croton fa si che esse pure reagiscono positivamente alla prova.

Anche Mazza (1903) è giunto a risultati analoghi.

Successivamente, Bloch e Massini hanno introdotto nella pratica diagnostica delle affezioni da dermatofiti il metodo della *cutireazione* alla tricofitina, ed hanno osservato nelle loro ricerche che la cutireazione negli individui sani è negativa, che negativa è anche nei casi in cui la lesione tricofitica è molto superficiale, come quando è limitata al pelo ed agli strati cornei della epidermide, e che infine l'intensità della reazione allergica è sempre proporzionata all'intensità della forma morbosa.

Questi Autori, facendo anche esperimenti sull'uomo sano con *l'Achorion quinckeanum* Bodin, il *Trichophyton gypseum* Sabouraud ed il *Microsporon lanosum* Sabouraud, hanno notato analogamente a Truffi, che la reazione allergica non ha caratteri di specie-specificità, nel senso che i filtrati aspecifici di *Ach.* e *Micr.* posson dare reazioni positive negli ammalati colpiti da un *Tr.* e reciprocamente; hanno notato inoltre che nello uomo sperimentalmente infettato con *Ach. quinck.* la cutireazione con tricofitina risulta positiva già dopo 7—8 giorni dall'inoculazione e che essa persiste positiva anche a distanza di 2 anni e mezzo dalla guarigione clinica della malattia. La cutireazione con tricofitina non ha determinato mai, o ben raramente, fenomeni generali o focali, donde la sua notevole praticità come mezzo diagnostico corrente.

Modificazioni della reattività istogena nei tricofiziasici

Questi primi studi tendenti a dimostrare, in linea generica, l'esistenza di una modificazione nelle attitudini reattive dell'organismo previamente sensibilizzato da una prima introduzione di antigene fungino, hanno messo a disposizione del clinico un mezzo della massima importanza per l'accertamento diagnostico delle dermatofizie.

Il metodo della *cutireazione* con tricofitina alla v. Pirquet, proposto primitivamente da Bloch, è stato presto sostituito con vantaggio dal metodo dell'*intradermoreazione* alla Mendel-Mantoux, il quale, a detta di tutti i ricercatori, dà sempre risultati più precisi ed evidenti; così anche la *sottocutaneoreazione* è stata presto scartata poichè, dati i vivaci fatti reattivi locali e generali cui essa può dar luogo, nella pratica risulta essere poco sicura. Risulta anche da antiche ricerche di Bloch e Massini e di Lombardo che la sottocutaneoreazione, così come l'*oftalmoreazione*, non hanno molto potere rivelatore dello stato allergico. Altri metodi più recentemente proposti sono il *Moro-test*, particolarmente utile secondo J. Jadassohn nelle forme con tricofitidi e il *patch* o *contact-test* proposto da Sulzberger e Lewis.

Numerosi lavori statistici sono comparsi allo scopo di specificare se la reazione intradermica alla tricofitina è costantemente positiva nei tricofiziasici e se ha caratteri di stretta specificità nei riguardi dell'agente sostenitore della malattia; molti lavori di carattere clinico e sperimentale sono stati fatti per stabilire anche il tempo in cui essa compare dall'inizio della malattia, la durata di sua persistenza dopo la guarigione clinica della forma morbosa, i suoi caratteri ecc. ecc.

Uno dei lavori statistici cronologicamente più antico è quello pubblicato da Amberg nel 1910. Questo autore ha saggiato la reattività cutanea di 131 individui di fronte ad una tricofitina fornitagli direttamente da Bloch. I risultati delle prove sono stati i seguenti: di 131 individui esaminati col metodo della cutireazione, soltanto 13 hanno risposto positivamente alla prova; di questi 13, 8 presentavano nella loro storia clinica una pregressa affezione tignosa (in due casi sofferta 30 e 40 anni prima); in 4 altri invece, tra cui due studenti, l'anamnesi era muta. In 3 soggetti con anamnesi positiva circa una dermatomicosi pregressa la prova ha avuto esito negativo. Un individuo affetto da *Dhobie*

itch (*tinea cruris*) ha pure reagito positivamente alla prova, il che ha fatto giustamente pensare all'autore che esistano casi di questa malattia sostenuti da funghi del gruppo dei dermatofiti. Il materiale clinico preso in esame da Amberg è molto eterogeneo e non è stato neppure esattamente definito, per cui noi a questo lavoro non attribuiamo che un valore molto limitato; maggiore interesse hanno per noi invece alcune ricerche collaterali e di indole generale che l'autore ha voluto fare sui caratteri della reazione allergica con tricofitina. Egli praticando nello stesso ammalato cutireazioni multiple in tempi successivi, ha notato che in alcuni casi la reazione, negativa nelle prime prove, si veniva facendo positiva nelle successive, ed ha tratto da questa prima osservazione la convinzione che l'allergene introdotto nella cute dell'ammalato sia capace di passare in circolo e di risvegliare qui la produzione di anticorpi. Egli ha studiato inoltre il significato dell'alone eritematoso che a volte compare attorno alla papula reattiva ed in base ad accurate ricerche metriche ha concluso col ritenere che esso sia in funzione del diffondere dell'allergene lungo i vasi linfatici circostanti il punto di inoculazione e del suo incontro con gli anticorpi dell'ospite; interpretazione quindi analoga a quella che già v. Pirquet aveva dato dell'alone eritematoso tubercolinico. L'autore considera quindi la reazione cutanea da tricofitina come il risultato di una reazione tra antigene ed anticorpo; questa reazione, secondo l'autore, è sottoposta a leggi ben definite, relative sia alla sensibilità di ciascun soggetto, sia alla concentrazione dell'allergene. Dal suo studio comparativo, condotto allo scopo di ricercare i rapporti intercorrenti tra reazione tricofitinica e reazione tubercolinica, egli ha concluso che molte analogie esistono tra le due reazioni, e non solo nei riguardi delle loro manifestazioni appariscenti, ma anche nei meccanismi intimi di loro formazione.

Bruck e Kusonoki (1911) con filtrati colturali di *Tr. gypseum* e di *Tr. cerebriforme* originali di Sabouraud hanno ottenuto forti reazioni intradermiche in individui affetti da forme superficiali e profonde di tricofizia. La cutireazione ha dato invece in tutti i pazienti risultato negativo. Le reazioni più vivaci sono state ottenute nelle forme profonde di tricofizia; su queste la tricofitina pareva esercitare anche un effetto terapeutico. Rivelatori dello stato allergico si son dimostrati solo i filtrati colturali; il fungo patogeno non aveva alcuna azione.

Falchi (1923) ha ricercato l'allergia cutanea di soggetti sani ed ammalati di varie forme morbose di fronte alla tricofitina Pollacci, un vaccino micosico polivalente ricavato dalla maggior parte delle specie patogene note di *Tr.*, *Micr.* e *Ach.* La tricofitina è stata iniettata, diluita 1/5, nel derma di 130 individui sani od ammalati (66 tricofiziasici e 64 soggetti di controllo di svariate dermatosi). Nel seguente specchietto sono riportati i risultati ottenuti:

	Tricofizia profonda	Tricofizia superficiale	Tigna favosa	Sifilide	Blenorragia	Tbc. cutanea	Psoriasi	Eczema	Piodermiti	Dermatosi varie	Soggetti sani
Reazioni positive .	30	17	4	2	2	2	0	2	1	0	2
Reazioni negative.	1	10	3	10	10	3	2	6	6	3	8

L'Autore parla in favore dell'esistenza di un parallelismo tra intensità della reazione cutanea e gravità dell'affezione. In due casi di tricofizia superficiale circoscritta, trasformata in *kerion* con applicazioni locali di olio di croton, non è stata mai ottenuta reazione intradermica positiva, anche quando le lesioni erano divenute molto estese e profonde. In un caso di *kerion* tricofitico della guancia in individuo deperito la reazione non ha corrisposto. La reazione cutanea, intensa durante il periodo acuto della malattia e dopo la risoluzione definitiva dei focolai, dimostra di mantenersi ancora in media per una trentina di giorni.

Nello stesso anno Mariani ha usato per le prove intradermiche dei preparati del commercio a diluizioni tali (*Trichon* 1/10; *Phyagen* 1/20; *Trichosycon* 1/30; *Trichophytin* 1/30) da non dar reazione in individui sani o non affetti da dermatofizia. Ha sperimentato su 104 casi di tricofizia (70 forme profonde e 34 superficiali) e su 157 casi di altre

svariate affezioni, usando come controlli dell'allergene la tubercolina, il vaccino gonococcico, il peptone e il latte. Nelle forme superficiali di tricofizia si è avuto il 50—60 % di reazioni positive, il 90—95 % nelle forme profonde. Anche Mariani trova un rapporto tra intensità della reazione e la profondità ed estensione delle lesioni; non esiste invece un rapporto con la sede, vicina o lontana dalla lesione, in cui si deposita l'allergene. Dei controlli, il 5—8 % ha risposto positivamento alla prova, per quanto in genere meno intensamente; dei controlli sono specialmente gli individui affetti da tubercolosi cutanea quelli che hanno dato la maggior percentuale di risultati positivi. Reazioni discrete ed anche notevoli sono state osservate in casi di blenorragia complicata e di sifilide con estese manifestazioni cutanee; in questi casi, scomparse le complicanze e le manifestazioni cutanee, la reazione è tornata di nuovo negativa. Reazioni moderate ha ottenuto l'Autore in qualche raro caso di piodermite acuta diffusa e di sicosi semplice. Sei casi di psoriasi hanno risposto negativamente alla prova. Eseguendo reazioni in serie in soggetti tricofiziasici si è notato che in generale non vi è, entro dati limiti di tempo, una differenza notevole nel grado di reazione, e neppure esistono variazioni nette per le reazioni praticate in punti prossimi o remoti dalle precedenti intradermoreazioni; relazione vi è invece tra decorso della affezione primaria e caratteri della reazione tricofitinica, nel senso che a guarigione avvenuta la reazione è sempre meno intensa che non a processo morboso in atto; ordinariamente, un mese dopo la guarigione clinica della malattia, l'intradermoreazione dà esito negativo.

Radaeli A. (1925) ha fatto le sue ricerche su 129 pazienti (65 ammalati non tricofiziasici, 38 con tricofizia superficiale e 26 con tricofizia profonda).

In base ai risultati ottenuti, l'Autore è stato condotto a concludere che le prove intradermiche con tricofitina non hanno dal lato diagnostico valore assoluto; ed infatti esse possono risultare positive anche in individui non tricofitici e, d'altro canto, nelle tricofizie superficiali tale reazione è negativa ben nel 70 % dei casi.

Falchi nel 1926 è ritornato sulla questione con un'ampia statistica. In questa nuova serie di ricerche egli ha usato diverse tricofitine: filtrati mono e polivalenti da lui stesso preparati da ceppi di *Tr. gypseum asteroides*, *Tr. felineum*, *Tr. crateriforme*, *Tr. cerebriforme* e vaccini polivalenti del commercio; come controlli degli allergeni ha usato la *sporotricosina* e un antigene costituito da sospensioni di colture di *Oospora*, *Cryptococcus* e *Monilia* uccise per tindalizzazione e col fenolo. Egli ha trovato che nelle tricofizie profonde il grado di allergia cutanea è sempre molto spiccato e rivelabile anche usando le diverse tricofitine a diluizione di 1/1000; nelle forme superficiali la reazione è invece in genere negativa. Molti pazienti tricofiziasici reagiscono pure, sebbene in modo più attenuato, ad entrambi gli allergeni di controllo. Con le diverse tricofitine, limitando la diluizione a 1/100, si possono avere reazioni positive anche in ammalati di tubercolosi cutanea o polmonare. Per i vari dermatomiceti la reazione ha semplice valore di gruppo; essa persisterebbe positiva anche a due anni dalla guarigione clinica della malattia.

Una statistica abbastanza completa hanno fatto Ravaut, Basch e Rabeau nel 1928 su 128 ammalati tricofiziasici e non, osservati in occasione di una epidemia di tricofizia cutanea da *Tr. niveum radians*: di 71 pazienti che hanno risposto positivamente alla prova intradermica, 68 erano sicuramente ammalati di tricofizia, 3 altri invece non erano tali, almeno sulla base dei dati di laboratorio; di 57 reazioni negative, 55 sono state date da individui di controllo in cui non si avevano lesioni micosiche di qualunque natura e 2 invece da individui sicuramente tricofiziasici (però in questi due malati la reazione in seguito si è fatta positiva). Questi autori hanno usato due tricofitine, una monovalente e preparata col fungo causa dell'epidemia, vale a dire il *Tr. niveum radians*, una seconda polivalente, preparata con diversi stipiti di *Trichophyton*; i risultati sono stati però gli stessi tanto usando la tricofitina specifica monovalente che quella polivalente. Questi autori hanno osservato talora delle reazioni violente anche in forme minime e superficiali di tricofizia; hanno spesso visto, assieme alla reazione locale, dei fenomeni di focolaio con riattivazione della lesione iniziale; ed hanno accertato che l'allergia cutanea si stabilisce a distanza di 8 giorni dall'inizio clinico della malattia persistendo in segnito anche molti anni dopo la guarigione. Gli autori hanno inoltre segnalato il fatto singolare che talora nel punto sede della iniezione intradermica può insorgere una lesione in tutto sovrapponibile a quella iniziale allergizzante; il che è portato come un argomento importante per mostrare il ruolo delle attitudini reazionali di ciascun individuo negli aspetti clinici, così polimorfi, delle lesioni.

Williams e Carpenter (1932) hanno usato un estratto polivalente di diversi tricofiti (*Tr. gypseum*, *cerebriforme*, *microides*, *rosaceum*, *violaceum*, *crateriforme*) diluito 1/20, 1/50. La reazione cutanea a tali concentrazioni dell'allergene era netta solo dopo 48 ore; in due casi, inspiegabilmente, la reazione è comparsa invece solo dopo 5 e 10 giorni. Su 70 casi di affezione tignosa (e di questi solo 41 con reperti colturali e microscopici positivi), la reazione è stata positiva in percentuale del 73 %; solo il 58,5 % dei tricofiziasici accertati coi comuni metodi microscopici e colturali di laboratorio ha dato risultato positivo. Su 48 dermatosi di controllo (*pityriasis rosea*, *acne*, *tinea versicolor*, ed altre), 35 sono state le reazioni negative e 6 quelle positive; però 4 reazioni positive sono state date da soggetti che presentavano segni clinici di epidermofitosi dei piedi, per cui la percentuale di risultati positivi negli individui di controllo viene a ridursi al 2,4 %. L'autore ha interpretato queste reazioni positive in soggetti non tricofiziasici o come residuo di una infezione passata inosservata e guarita, o come errore diagnostico circa l'affezione in corso. Nell'87 % dei casi di tricofizia superficiale e limitata agli strati epidermici l'autore ha avuto risultato positivo.

Talice e Mackinnon nel 1931 hanno preparato personalmente tre dermatofitine (una microsporina polivalente da 3 ceppi di *Micr. felineus* e da un ceppo di *Micr. gypseum*; una epidermofitina pure polivalente da diversi stipiti di *Epiderm. cruris*; ed infine una ctenomisina da 2 ceppi di *Ctenomyces mentagrophytes*), e hanno saggiato la reattività cutanea di 24 individui a questi allergeni. I risultati sono stati i seguenti: in 10 casi di tigna del cuoio capelluto da *Micr. felineus*, reazione intensa alla microsporina in 9, alla epidermofitina in 1; in 3 adulti già sofferenti o con lesioni in atto disidrosiche od intertriginose ad eziologia micosica accertata colturalmente o sospetta, 3 reazioni positive; in 5 casi di sospetta epidermomicosi, risultato negativo così come in un caso di actinomicosi del mascellare, in 9 ammalati di forme non micosiche (coxite tbc., frattura, osteite luetica, tubercolosi e sifilide in adulti) e in un adulto sano. La prova ha avuto anche risultato negativo in 5 ratti sperimentalmente infettati con *Sporotrichum*.

Muskatblit e Director (1933) hanno sperimentato un estratto polivalente fungino preparato con tecnica particolare dall'*Epiderm. interdigitale*, dal *Tr. violaceum* e dal *Micr. audouini*. L'estratto è stato iniettato nel derma di 350 pazienti, 300 dei quali con diagnosi clinica di affezione da funghi. Nei pazienti accertati micosici, la prova è stata positiva in percentuale del 72,3 %; nei 50 casi di controllo furono osservate reazioni non specifiche nella percentuale del 4 % dei casi. I casi nei quali à stato riscontrato l'*Epiderm. interdigitale* hanno reagito il più constantemente alla prova (22 risultati positivi su 23), l'*Epiderm. rubrum* ha dato reazioni positive in 6 casi su 9 in esame e il *Micr. lanosum* in 7 su 8. Sei di 12 casi di infezione da *Monilia* hanno pure reagito positivamente alla prova.

Molti altri lavori statistici sul valore della prova intracutanea dell'allergia nei dermatofiziasici sono riportati nella letteratura; ricordiamo i lavori di Arzt e Fuhs (1923), Stein (1921), Markert (1921) etc. D'altra parte essi non aggiungono gran che a quello che si può ricavare dalle statistiche che già abbiamo riportato.

Sulla stregua di queste osservazioni, concordi tra di loro nelle linee generali, noi possiamo ora formulare in modo riassuntivo i caratteri principali della reazione tricofitinica prendendone in esame il *tempo di latenza*, il *tempo di persistenza* dopo la guarigione clinica della malattia, i suoi *caratteri* macroscopicamente e microscopicamente rilevabili, la sua *specificità*, passando quindi ad analizzare i diversi fattori che influiscono su di essa (*potere allergizzante del fungo, costituzione e concentrazione dell'allergene*, il suo *metodo di preparazione* etc.).

Aspetti clinici della tricofitino-reazione. La prova intradermica alla tricofitina è negativa nel periodo di incubazione della malattia, si fa positiva già alla sua comparsa e ben manifesta però solo al 10°—12° giorno di malattia, almeno negli animali sperimentalmente inoculati, perchè nell'uomo invece l'allergia cutanea si manifesterebbe più tardivamente (Lombardo); secondo altri autori il tempo di latenza sarebbe invece più breve, circa di una settimana [1]).

[1]) Nei riguardi del tempo di incubazione dell'allergia cutanea nell'uomo, Bloch

La reattività cutanea dei dermatofiziasici persiste anche a distanza dalla guarigione clinica della malattia, fino a 20—40 anni, secondo le primitive osservazioni di Amberg, fino a due anni e mezzo secondo Bloch, fino a due anni secondo Falchi, a un anno e mezzo secondo le prove sperimentali di Lombardo. Di qui derivano notevoli cause di errore per il clinico quando egli si ponga la diagnosi di forme cutanee in individuo che ebbe a soffrire in altri tempi di una qualche dermatofizia. Va tenuta presente, come altra causa di errore, l'osservazione di Bloch, Arzt ed altri: che le ripetute inoculazioni di tricofitina nello stesso individuo sensibilizzato vanno successivamente diminuendo di intensità, quasi si verifichi un fenomeno di desensibilizzazione, fatto che d'altronde da altri autori (Mariani) non è stato confermato.

La reazione intradermica si manifesta generalmente in forma di papula con alone eritematoso anche molto esteso, fino a 10 cm. e più di diametro, che compare dopo 24 ore e raggiunge il suo acme in 2—3 giorni; essa ha quindi i caratteri macroscopici della reazione papulare tubercolinica. Le reazioni intense sono accompagnate dalla formazione di vescicole e di zolle necrotiche, di pustole e di formazioni lichenoidi. Sono anche state osservate, in reazioni particolarmente intense, linfangiti ed edemi del sottocutaneo nello arto sede dell'intradermoreazione. La reazione scompare in genere dopo 4—5 giorni lasciando come esito una pigmentazione bruna e una lieve desquamazione. Le reazioni locali particularmente intense si accompagnano con fenomeni di focolaio e generali; e anche con modificazioni ematiche nel senso di una polinucleosi neutrofila con linfopenia relativa. E'da notare a questo proposito che l'iniezione di tricofitina in individui normali provoca spesso una leggera linfocitosi.

Sugli equivalenti ematologici della reazione tricofitinica si è intrattenuto il Barbaglia (1929). Egli ha studiato il comportamento dei tignosi verso le iniezioni sottocutanee di tricofitina, con particolare riguardo al numero dei globuli bianchi, giungendo alle conclusioni seguenti: 1) l'iniezione di tricofitina determina dopo 1/2 ora, tanto negli ammalati di forme superficiali di tricofizia come in quelli affetti da forme profonde, una crisi leucopenica costante ed in alcuni casi anche molto accentuata; 2) le iniezioni di latte o di gonovaccino (allergeni di controllo) determinano invece in questi pazienti un aumento del numero dei globuli bianchi; 3) analogo risultato, vale a dire un aumento del numero dei globuli bianchi, si ha quasi sempre iniettando la tricofitina in soggetti sani o non tricofiziasici. Il fenomeno osservato dal Barbaglia è in tutto analogo a quello già studiato dal D'Amato sotto il nome di crisi emoclasica e descritto per la prima volta nei tubercolosi. La reazione tricofitin-emoclasica è considerata dal Barbaglia come l'*equivalente ematologico* dello stato allergico del tricofiziasico, e ad essa viene attribuito un certo valore come elemento diagnostico della affezione.

Non sempre però la reazione intradermica alla tricofitina assume il classico aspetto papuloso, nè sempre essa raggiunge il suo acme alla 48° ora. Sono segnalati nella letteratura dei casi in cui la reazione è comparsa precocemente ed altri in cui invece si sono avute reazioni molto tardive, a distanza di una settimana e più dall'iniezione dell'allergene.

Le *reazioni precoci* compaiono dopo poche ore dall'introduzione dell'allergene ed assumono per lo più l'aspetto urticarioide.

---

e Massini hanno fatto il seguente esperimento: essi hanno inoculato con esito positivo la cute di un uomo (Dr. M.) con una piccola dose di un dermatofita e quindi hanno praticato su questo soggetto le prove di cutireazione con un filtrato di coltura dello stesso fungo. Dopo 6 giorni dall'inoculazione la reazione era ancora negativa; al 7° giorno si è avuta una debole reazione positiva e all'8° giorno una papula distinta nella sede dell'innesto. Le seguenti cutireazioni non sono andate crescendo di intensità.

Sulzberger e Kerr (1930) in un loro paziente con dermatofitosi han visto seguire all'iniezione intradermica di tricofitina la comparsa precoce di una reazione urticarioide, seguita dopo 48 ore dalla tipica reazione tricofitinica papulosa; Tomlinson (1935) in un altro paziente con epidermofitosi dei piedi ed epidermofitidi della mani ha notato pure la comparsa di una reazione urticarioide „reaginogena" dopo soli 10 minuti dalla introduzione dell'allergene. In entrambi questi casi la prova di Prausnitz-Küstner ha avuto esito positivo, il che lascia supporre che tali reazioni fossero legate a reagine specifiche presenti negli umori dell'organismo sensibilizzato. Sulzberger (1932) ha anche fatto esperimenti sul trasporto passivo di questa ipersensibilità urticarioide.

Marcussen (1937), che ha condotto in proposito uno studio sistematico su 2000 pazienti, ha potuto osservare in 69 di questi una tipica reazione precoce urticarioide. Quando questa era presente mancava sempre la reazione papulosa caratteristica dopo 48 ore. Marcussen pensa che alcune di queste reazioni precoci siano legate al contenuto in peptone o in altre sostanze dei mezzi di coltura dove il fungo ha vegetato, sostanze che passerebbero in parte negli estratti fungini e nelle tricofitine; ma, da esperimenti istituiti allo scopo di convalidare questa ipotesi, è risultato pure chiaro che in altri casi si deve trattare invece di una vera e particolare ipersensibilità dell'organo cutaneo di alcuni soggetti alla frazione specifica degli estratti.

Sulzberger, Lewis e Wise (1936) hanno studiato le *reazioni tardive* alla tricofitina; essi hanno potuto osservare 6 pazienti in cui alla prova intradermica con tricofitina non appariva alcuna reazione dopo 48 ore, ma solo dopo 1 settimana; in ciascuno dei 6 pazienti, un „test" cutaneo praticato successivamente determinava invece la classica reazione dopo 48 ore. Questi autori hanno interpretato questo mutamento nel tempo di reazione dei loro ammalati come una semplice modificazione del grado di ipersensibilità avveratosi nel tempo. La prima iniezione di estratto produrrebbe cioè in essi *de novo* uno stato di ipersensibilità omologa.

Casi di reazioni tardive da tricofitina sono stati riportati anche da Ravaut e da altri autori ancora [1]).

Aspetti istologici della tricofitino-reazione — Particolare interesse avrebbero agli scopi del nostro studio gli esami istologici delle reazioni intradermiche tricofitiniche: purtroppo però noi non disponiamo che di poche osservazioni.

Queste si compendiano in quanto hanno affermato diversi autori, tra cui Buzzi, Darier e Jadassohn, sulla possibilità di ottenere nelle prove intradermiche, praticate su soggetti con tricofizia complicate da un'eruzione generalizzata di tricofitidi, dei quadri istologici in tutto sovrapponibili a quelli presentatie dalle tricofitidi stesse (isomorfismo strutturale). Non ci pare necessario soffermarci su queste osservazioni, che sono già di per sè così chiare e la cui spiegazione è di tutta evidenza.

Non farebbe meraviglia che in uno studio sull'istologia delle reazioni tricofitiniche si giungesse ad una disparità notevole di risultati. Questo fatto è già stato segnalato nel campo dell'istologia delle reazioni tubercoliniche, dove accanto ad Autori che ne affermano una struttura infiammatoria banale, altri ne affermano invece una struttura tubercoloide specifica e caratteristica. La disparità dei reperti risulta chiara quando si pensi che la morfologia della reazione allergica è lo specchio dello stato allergico presente nel soggetto: come questo oscilla tra i due poli opposti della iperergia e della ipoergia, altrettanto oscilleranno le manifestazioni morfologiche della reazione provocata.

[1]) Tezner O. (Klin. Woch., **14**, 539, 1935) ha studiato sperimentalmente questi due tipi di reazione ed è giunto alla conclusione che si tratti di gradi differenti di sensibilizzazione. Egli ha infatti notato che quando un bambino normale vien sensibilizzato per via parenterale giornalmente con piccole dosi di sostanze eterogenee, le reazioni cutanee vanno attraversando gli stadi seguenti: in un primo tempo la reazione intradermica assume i caratteri della reazione tardiva, quindi la reazione urticarioide pronta e quella tardiva di tipo tubercolinico coesistono, finchè ulteriormente si manifesta solo la reazione urticarioide precoce.

Questo fatto ha messo bene in evidenza Flarer (1937) in alcune sue ricerche sperimentali sull'allergia tubercolinica; Flarer nota che il tipo istologico della reazione nel soggetto pleoergico (iperergico) è ben differente da quella del soggetto pleoestesico (ipoergico), e precisamente: reazione tubercoloide con cellule giganti nel soggetto pleoergico e reazione infiammatoria a carattere prevalentemente essudativo aspecifico nel soggetto pleoestesico.

Lo studio istologico delle reazioni tricofitiniche dovrebbe portare molti chiarimenti nello studio dell'equivalente morfologico dell'allergia da dermatofiti.

Specificità della tricofitino-reazione — Analizzati così alcuni dei principali aspetti della reazione tricofitinica, rimangono da prendersi in considerazione i suoi caratteri di *specificità.*

Premettiamo che tutti i dermatofiti possono esplicare un'azione allergizzante sull'ospite; la cosa è nota per gran parte delle specie patogene dei *Trichophyton, Microsporon, Achorion* ed *Epidermophyton.* Inoltre il fatto è stato dimostrato anche per le specie rare e per diverse specie di *Endodermophyton* [1]).

Nei riguardi della specificità della reazione alla tricofitina, a cominciare da Bloch, si ammette da quasi tutti i ricercatori che la reazione è *gruppo-specifica,* nel senso che lo stesso ammalato può reagire, e anche con la stessa intensità, verso diverse dermatofitine, siano queste preparate dal fungo in causa che da altri dermatofiti affini che nulla hanno a che fare col processo morboso in esame; basta trascorrere la letteratura per convincersi di questo fatto fondamentale.

Ma recenti ricerche condotte con tecnica perfetta da Jadassohn, Schaaf e Laetsch (1935) ci inducono a ritenere che in un tempo non lontano si potrà dare a questa reazione caratteri di assoluta *specie-specificità.* Gli autori citati con un metodo particolare basato sul fenomeno di Schulz-Dale hanno trovato che le tricofitine contengono diversi antigeni, alcuni comuni a più membri dello stesso gruppo, altri invece speciali e caratteristici di agni singola specie. In tre diverse tricofitine preparate dall'*Ach. quinckeanum, gypseum* e *schoënleini* essi hanno accertato la presenza di un antigene comune a tutte e tre le tricofitine; essi hanno anche ricavato dai mezzi colturali un antigene che è commune solo alle due specie *quinckeanum* e *gypseum*; e un antigene che esiste solo nella tricofitina della specie e che di questa è strettamente peculiare. Le ricerche, per quanto ancora incomplete e non definitive, hanno già permesso di giungere a risultati veramente brillanti. Le ricerche fatte successivamente da Negroni e Briz de Negroni (1937) sul polisaccaride dei dermatofiti, di cui altrove riferiremo, non hanno invece dato al riguardo risultati molto soddisfacenti.

Per quel che si riferisce agli ammalati di forme morbose micosiche sostenute da altri miceti che non siano i comuni dermatofiti, si sa che essi possono reagire positivamente alla tricofitina, cosi come si sa anche che in tricofiziasici si può avere reazione po-

[1]) Dósa (1936) in due casi di *herpes tonsurans* e di *eczema disidroticum* da *Tr. gypseum persicolor,* una specie che è stata trovata di rado nelle tricofizie, ha avuto in entrambi i casi risultati positivi nelle prove di cutireazione con tricofitina. D'altro canto Ota e Kawatsure (1931) in 3 soggetti umani sperimentalmente inoculati con un ceppo di *Endoderm. concentricum* Cast. hanno avuto, dopo che la malattia si era manifestata, una reazione positiva seppure molto lieve con l'iniezione intradermica di un vaccino specifico, così come con una tricofitina preparata da uno stipite di *Sabouraudites asteroides*; una reazione intensa ed assai estesa hanno ottenuto pure in due casi di infezione umana sperimentale da *Endoderm. roquettei* da Fonseca col vaccino specifico, più debole invece con un antigene aspecifico preparato dal *Sabouraud. asteroides.*

sitiva con estratti o antigeni comunique preparati da altri miceti vicini o lontani dai dermatofiti nella scala classificatoriale.

De Beurmann e collaboratori hanno avuto reazione positiva nella prova intracutanea con *sporotrichina* in un individuo con sicosi da *Tr. gypseum*; Laroche ha travato reazioni positive alla sporotrichina in individui allergici verso le tricofitine; Lombardo (1911) ha avuto cutireazioni nettamente positive in individui tricofiziasici e in soggetti sperimentalmente inoculati con *Ach. quinckeanum* con una sporotrichina preparata filtrando semplicemente le colture del micete in mezzi liquidi.

D'altra parte Negroni in infezioni intertriginose da tricofiti ha notato frequenti reazioni positive alla sua *levurina*, preparata da uno stipite di *Mycotorula albicans*; e Falchi ha avuto in tricofiziasici reazioni positive usando come antigeni delle sospensioni di *Monilia*, *Cryptococcus* ed *Oospora*. Laroche sostiene invece che nelle affezioni da dermatofiti non si può dimostrare una sensibilizzazione verso le levurine.

Questi fatti nel loro complesso ci debbon fare ammettere l'esistenza di *complessi antigenici comuni ai tricofiti, sporotrichi e lieviti asporigeni.*

Gli studi comparativi, tendenti a stabilire il valore diagnostico della tricofitinoreazione, non si sono limitati alle forme cutanee e profonde di dominio della patologia micosica, ma si sono anche estese a recercare se ammalati di diverse e svariate affezioni morbose, acute o croniche, cutanee e profonde, fossero sensibili ad essa; specialmente interessante la ricerca nei riguardi delle *forme cutanee di tubercolosi*, che talora possono creare per il clinico seri imbarazzi diagnostici.

Ai reperti negativi avuti al riguardo da qualche Autore (Lombardo, 1911; Markert, 1921), fanno contrasto i reperti di reazioni positive avute da Falchi, Tarantelli, Peyrer e Mariani in alcuni casi di tubercolosi cutanea. Falchi infatti su 20 casi di questa malattia ha riscontrato 10 reazioni positive alla tricofitina, e Tarantelli ha fatto considerazioni analoghe; Peyrer ha trovato che i tubercolosi avanzati e senza tricofizia attuale o pregressa reagiscono tanto alla tubercolina che alla tricofitina; nella statistica di Mariani il 6% di individui affetti di forme di tubercolosi cutanea ha reagito positivamente di fronte alla tubercolina.

Al contrario Sloïmovici ed Ulmo (1927), studiando il valore diagnostico dell „test" tricofitinico su 148 ammalati di diverse dermatosi parassitarie adoperando una tricofitina pura preparata personalmente da colture di *Tr. gypseum granulosum* e di *Ach. quinckeanum*, hanno concluso nei riguardi della tubercolosi, che i malati di tubercolosi polmonare non reagiscono mai alle iniezioni di tricofitina e che nelle forme cutanee di tubercolosi solo eccezionalmente tale reazione può risultare positiva. Di 6 casi di *lupus vulgaris* esaminati, soltanto uno infatti reagì alla iniezione intradermica della loro tricofitina.

Urbain e De Potter (1926) hanno ripreso la questione, portando un largo contributo di osservazioni cliniche e sperimentali. Essi hanno saggiato la reattività cutanea di soggetti sani, tubercolosi e tricofitici e di cavie sperimentalmente infettate con bac. tubercolari e con *Tr. equinum* e *gypseum* di fronte alla tubercolina ed alla tricofitina. Riassumiamo in uno specchietto i risultati ottenuti da questi autori:

Soggetti in esame	Tricofitina cutireazione		intradermor.		Tubercolina Intradermoreaz.
Soggetti tubercolosi (40)	1 +	39 —			
„ „ (15)			3 +	11 —	
Soggetti tricofiziasici (4)			4 +		1 + leggera 3—
Cavie tubercolose (18)			7 +	11 —	18 +
Cavie guarite di tricofizia sperim. (8)			7 +	1 —	
„ „ „ „ „ (6)					4 + 2 —
Soggetti sani (20), cavie normali (10), cavie inoculate con *Mon. albicans* (4)			esito sempre negativo		

Cavie (4) guarite di tricofizia sperimentale, inoculate in peritoneo con 0,5 cc. di tricofitina e con 0,5 cc. di tubercolina non danno reazione di sorta.

La reazione tricofitinica è stata quindi positiva quasi nel 100 % dei casi di tricofizia umana e sperimentale, ma la reazione si è manifestata, per quanto in percentuale meno elevata, anche con la tubercolina; in qualche caso infine anche soggetti e cavie tubercolose hanno presentato un'intradermoreazione positiva con la tricofitina.

D'altronde, data l'alta frequenza con cui si può riscontrare una reazione tubercolinica positiva in individui apparentemente sani e in realtà portatori di bac. di Koch, una reazione intradermica positiva alla tubercolina in individuo tricofiziasico non ci pare debba essere considerata a priori come una reazione aspecifica; dall'altro lato non è neppure ancora dimostrato che la reazione tricofitinica nel tubercoloso, data la frequenza delle tricofizie latenti o pregresse, debba essere senz'altro considerata come tale.

Reazioni positive alla tricofitina si possono avere infine anche negli individui sani e normali, sebbene un tale reperto costituisca un fatto del tutto eccezionale. Amberg su 131 soggetti esaminati ha avuto solo 2 reazioni positive in soggetti sani, Falchi in 2 su 10. Anche Darier (1919) ha avuto reazioni positive in soggetti sani. Arnold (1921) nelle prove intradermiche con tricofitina Hoechst eseguite su bambini apparentemente sani ha avuto i seguenti risultati: a diluizione di 1/50 si sono avuti risultati positivi nel 7% dei casi, nel 14% a diluizione 1/10, nel 44% a 2/10 e nel 100% a 5/10. Questi risultati tendono a farci ammettere che anche nel bambino apparentemente sano esista una certa percentuale di reazioni tricofitiniche positive: il che fa cadere l'asserto di quegli autori i quali pensano che, analogamente alle prove allergiche tubercoliniche, il valore del „test" cutaneo con tricofitina abbia ben poco valore negli adulti appunto pel fatto che anche individui sani o almeno senza lesioni micosiche apprezzabili possono reagire positivamente alla prova; nei neonati invece e nei bambini la prova, così come il „test" tubercolinico, avrebbe secondo questi autori un valore diagnostico ben maggiore.

A proposito di queste reazioni positive in soggetti sani vien fatto di pensare ad una tossicità primaria dei filtrati usati nelle prove di intradermoreazione e legata al loro contenuto proteico; ma il fatto è da escludersi perché fino ad oggi tale azione tossica dei filtrati colturali dei dermatofiti non è stata ancora dimostrata.

Mettere poi queste reazioni positive in conto d'una sensibilizzazione determinata nell'ospite dal fungo vivente come saprosita innocuo sulla superficie cutanea è lungi ancora dall'esser dimostrata, anzi contro di essa starebbero alcuni esperimenti del Lombardo il quale, inoculando nel sottocute e nelle vene degli animali il dermatofita vivo (che in tali condizioni non può esplicare azioni patogene) o morto, o estratti delle sue colture, anche ripetutamente, non ha mai osservato comparsa di allergia cutanea, nè alcun segno che denunciasse una avvenuta sensibilizzazione dell'organismo inoculato.

E'opportuno ricordare a questo punto che esistono delle forme micosiche superficiali della cute, a decorso asintomatico, le quali spesso restano inavvertite al paziente ed anche talora dal medico sono misconosciute. Sulla base di studi recenti che, specie in America, sono stati fatti sulla epidermofitosi dei piedi, una forma morbosa di studio recente il cui agente eziologico più frequente è l'*Epidermophyton interdigitale* di Kaufman Wolf, noi dobbiamo convenire che questa forma morbosa sia di grande diffusione specie in alcune classi sociali ed in determinati ambienti e che essa spesso decorra asintomatica e quindi inavvertita al paziente; è questa una micosi che spesso viene misconosciuta anche dal clinico quando non si vada appositamente a ricercarne nelle sedi di elezione le manifestazioni caratteristiche, avvalorando il suo concetto diagnostico con le molteplici prove di laboratorio che ha a sua disposizione. Questi studi ci rendono pure edotti del grande potere allergizzante degli *Epidermophyton* e della frequenza con cui in questi pazienti apparentemente sani e sofferenti in realtà di una micosi, non ostante la superficialità e la

scarsa estensione della forma morbosa, si riesce a dimostrare alle prove intradermiche l'esistenza di uno spiccato stato allergico cutaneo.

Legge, Bonar e Templeton in una ispezione medica fatta nel 1929 sugli studenti dell'Università della California hanno trovato l'epidermofitosi dei piedi nel 78% degli uomini e nel 17% delle donne; la maggior frequenza negli studenti viene dagli autori messa in conto del fatto che questi usano andare a piedi nudi nei gabinetti di toeletta, mentre le studentesse vi vanno con calzature di gomma elastica.

Lomholt (1932) ha esaminato i piedi di 97 studenti danesi viventi nello stesso ambiente; 15 di questi presentavano fatti eczematosi interdigitali più o meno estesi. Complessivamente l'autore ha isolato dei miceti dai piedi di 25 studenti; in 21 casi si trattava dell'*Epiderm. interdigitale*, in 3 dell'*Epiderm. inguinale* e in 1 dell'*Ach. quickeanum*. L'autore è tratto alla conclusione che l'eczema micosico dei piedi sia assai più frequente di quanto comunemente si ammette.

Wieder (1933) in una ricerca fatta su 1000 pazienti ha isolato dalle dita dei piedi funghi patogeni nel 51% dei casi; egli si è inoltre convinto della grande frequenza dei casi asintomatici, pel fatto che solo il 4% dei pazienti si era presentato per farsi curare dell' epidermofitosi, mentre ben il 51% ne era affetto.

Muskatblit (1933), esaminando le dita dei piedi di un complesso di 212 pazienti scelti a caso, ha riscontrato microscopicamente e colturalmente funghi nel 31,6% dei casi. Il fungo più frequente era l'*Epiderm. interdigitale*, seguito dall'*Epiderm. rubrum*, *inguinale* e dal *Tr. gypseum*; una parte importante spettava pure all'*Oidium rotundatum* ed alle *Monilia* e *Cryptococcus* sp.

Gilman (1933) ha esaminato 500 studenti e 285 studentesse dell'Università di Filadelfia; egli ha trovato che il 60% dei primi ed il 57% delle seconde presentano forme micosiche delle dita dei piedi da *Tr. mentagrophytes* e da altri miceti.

Se noi da questa abbastanza estesa revisione critica sui fenomeni allergici cutanei dei tricofiziasici vogliamo trarre una qualche conclusione nei riguardi del valore diagnostico della prova intradermica alla tricofitina, noi dobbiamo convenire che essa, allo stato attuale delle conoscenze, abbia ben scarso valore di fronte alle altre prove di laboratorio di cui dispone il clinico per l'accertamento diagnostico di queste forme morbose e sopratutto di fronte ai metodi microscopici e colturali di accertamento. Noi siamo quindi perfettamente d'accordo con quegli Autori, e sono la grande maggioranza, che danno alla reazione un semplice valore di orientamento senza considerarla un certo e sicuro mezzo di diagnosi. E d'accordo siamo anche con quegli Autori che ritengono, analogamente a quanto si ammette per la tubercolino-reazione, esser di maggior valore ai fini diagnostici una reazione negativa che non una positiva, come quella che, salvo i casi di anergia, ci può far escludere senz'altro un'affezione dermatofitica.

Noi siamo d'opinione che la massima importanza sia da dare alla reazione quando questa si pratichi su individui con accertata affezione micosica, perchè siamo certi che essa può costituire, quando venga minutamente studiata nei suoi caratteri di comparsa, estensione, intensità etc., un utile ausilio per giudicare del decorso dell'affezione e quindi per indirizzare opportunamente la terapia di ogni singolo caso.

Sul valore che si deve attribuire poi alle *prove allergometriche* nelle dermatofizie, coi metodi proposti dalla scuola pediatrica di Leopoli con a capo v. Gröer, mancano ancora ricerche statistiche per permetterci di trarre un giudizio.

Le prove allergometriche nelle forme tubercolari, dopo i primi entusiasmi, son già venute perdendo terreno: le critiche che sono state fatte su di essa da Bonell (1936) e da Chasis e Fundar (1937) con lavori statistici ben vagliati e abbastanza estesi ne hanno minato in gran parte il valore.

A queste prove non si può dare valore assoluto: esse infatti, come ogni altro metodo, (e di questo abbiano già parlato nelle premesse del lavoro) peccano di unilateralità:

mentre sopravalutano alcuni dei fattori che entrano nel determinismo delle reazioni allergiche, ne trascurano altri che sono altrettanto essenziali.

Fattori che influenzano la tricofitino-reazione — Molti fattori debbono indubbiamente influire sui caratteri della reazione tricofitinica, che è così polimorfa nei suoi aspetti appariscenti: in primo luogo interferisce su di essa, come elemento fondamentale, il grado dell'allergia cutanea del soggetto in esame ed in secondo luogo molti altri fattori, quali la natura e il potere allergizzante del fungo sostenitore della malattia, la costituzione e concentrazione della tricofitina, il suo metodo di preparazione inteso come costituzione e concentrazione antigene, etc.

Nei riguardi del *potere allergizzante del fungo* si ammette di comune accordo che i funghi di origine animale abbiano potere allergizzante maggiore che non i funghi di origine umana e che il potere allergizzante dei dermatofiti diminuisca gradualmente procendo dai *Trichophyton* ai *Microsporon* ed agli *Achorion*. Secondo recenti vedute però (Sulzberger ed altri) gli *Epidermophyton* esplicherebbero un'azione allergizzante ancor maggiore dei tricofiti: Ruete e Scholz (1934) affermano anzi che la reazione con epidermofitina nei soggetti portatori di una epidermofitosi dei piedi è positiva nel 100% dei casi.

La *estensione* e la *gravità della forma morbosa*, dipendenti a loro volta dalla virulenza primaria del parassita e dalla recettività individuale, sono fattori non trascurabili che influenzano la reazione. E'noto infatti che le reazioni più vivaci ed intense si ottengono nelle forme profonde ed ampiamente suppuranti di tricofizia. Per quel che riguarda le forme superficiali in cui, indipendentemente da quadri di anergia positiva o negativa, si riteneva in passato che mai, o solo raramente, fosse dimostrabile uno stato allergico cutaneo, recentemente, specie alla stregua degli studi sulla epidermofizia dei piedi, si è venuto accertando che in forme superficialissime di micosi da dermatofiti, tali anche da passare inavvertite al paziente stesso e da sfuggire ad un esame clinico non sufficientemente attento ed oculato, si può avere una evidente sensibilizzazione del soggetto agli allergeni micosici. Già von Graffenried (1930) aveva richiamato l'attenzione su questo fatto e successivamente sono venute le conferme di Williams e Carpenter (87% di reazioni positive in tricofizie limitate agli strati epidermici) e di Muskatblit e Director che pure hanno avuto alte percentuali di positività in casi con fatti infiammatori del tutto limitati e leggeri.

Un altro punto degno di essere preso in considerazione per l'interpretazione della reazione tricofitinica, riguarda la *composizione*, sia chimica che biologica, della tricofitina e la sua *concentrazione*.

Su quest'ultimo punto è evidente che le reazioni più intense corrispondono alle soluzioni più concentrate; non v'è ragione di insistere su questo perchè è chiaro che una carica maggiore di allergeni specifici ed aspecifici risveglia una reazione più intensa dell'organo cutaneo allergico.

E' opportuno soffermarci invece un po'più a lungo sulla composizione della tricofitina, perchè ad essa ed al diverso metodo di preparazione noi crediamo sia da attribuirsi molta importanza. E'da ritenersi anche che le lievi discordanze risultanti dai lavori statistici sopraripportati siano da mettere in gran parte in conto dell'aver gli Autori in parte usato dermatofitine del commercio, così eterogenee nel loro contenuto antigene, in parte dell'aver preparato essi stessi l'allergene con differenti metodi e con differente materiale fungino.

Molta importanza deve avere la natura e la *provenienza dei ceppi fungini* che ven-

gono usati per la preparazione della tricofitina, se Talice e Mackinnon, i quali hanno sperimentato sui tricofiziasici uruguaiani con tricofitine straniere e con tricofitine nazionali preparate personalmente con ceppi autoctoni di dermatofiti, hanno riscontrato con frequenza che forme tignose autentiche, le quali rispondevano positivamente alla prova quando erano saggiate con le tricofitine autoctone, davano invece risultato negativo con le tricofitine straniere. Anche Costa, secondo la citazione di questi Autori, facendo ricerche comparative con dermatofitine straniere e nazionali nei tignosi, ha potuto dimostrare una netta differenza di comportamento in favore di queste ultime. E anche Sulzberger, Lewis e Wise (1936) negli Stati Uniti d'America, che hanno fatto esperimenti comparativi in una numerosa serie di casi con un preparato brasiliano, il *dermatomycol*, e con le tricofitine Lederle e Metz diluite 1/30, hanno potuto constatare che il primo prodotto determinava reazioni positive solo nel 39% degli individui suscettibili per le tricofitine ordinarie; ed hanno trovato che queste reazioni erano spesso meno intense di quelle provocate dalla tricofitina Lederle e Metz.

Le tricofitine comunemente usate contengono: 1) le endo e le esotossine del fungo; 2) i costituenti non tossici del fungo stesso; 3) il mezzo colturale in cui il fungo ha vegetato; 4) sostanze antisettiche aggiunte (fenolo od altro) per mantenere la sterilità del prodotto. Le modalità tecniche seguite per la preparazione della tricofitina dagli autori e quelle seguite nella preparazione delle tricofitine del commercio sono tra loro differenti, e talora in alto grado, di modo che le percentuali dei diversi costituenti sopra elencati differiscono pure tra di loro e talora anche notevolmente.

Plato preaparava la sua tricofitina coltivando i funghi in brodo maltosato al 3% per 2—3 mesi a temperatura di stanza; quindi emulsionava il più possibile la vegetazione e filtrava traverso carta. Controllava la sterilità del filtrato con trapianti in agar e lo addizionava del 0,25% di fenolo. Negroni e Bruck e Kusonoki hanno usato dello stesso metodo di preparazione.

Anche Truffi preparava la sua tricofitina in maniera analoga, ma per assicurarne la completa sterilità egli filtrava traverso candela Chamberland e portava a 100° C il filtrato con l'ebollizione, oppure uccideva il fungo in autoclave a 120° C senza distruggere con questo le attività dell'allergene; egli estraeva pure il principio attivo dalle patine colturali in mezzi solidi mediante trattamento con alcool assoluto.

Bloch e Massini usavano invece nei loro esperimenti, di brodo-colture filtrate traverso candela e addizionate del 0,5—1% di glicerina fenicata.

Secondo Bloch il procedimento migliore per la preparazione della tricofitina consiste nell'evaporare a 1/12 del suo volume iniziale il filtrato di brodo-colture del fungo e di addizionarlo quindi del succo spremuto dal micelio; la sostanza attiva contenuta in questa tricofitina, secondo le ricerche chimiche di Bloch, Labouchère e Shaaf (1915), non riduce il rame, produce per scissione glucosamina e dà colorazione azzurra con jodio; essa sarebbe un polisaccaride levogiro contenente azoto e per la sua struttura chimica vicino agli amidi. Le reazioni positive alla tricofitina sarebbero quindi dovute alla frazione idrocarbonata degli estratti. Dello stesso parere si è professato anche Tomlison (1935).

Negroni e Briz de Negroni (1937), partendo da una loro precedente osservazione, che l'antigene attivo della *Mycotorula albicans*, agente frequente di intertrigini e di onissi blastomicetiche, è contenuto nell'involucro capsulare degli elementi blastosporei e che tale prodotto specifico è un aptene di natura idrocarbonata, hanno ricercato se eventualmente il principio attivo della tricofitina, chimicamente definito anch'esso di tale natura da Bloch e collaboratori, non derivasse dall'involucro capsulare di questi elementi fungini: con un apposito metodo di preparazione essi hanno estratto da colture di diversi stipiti fungini appartenenti ai generi *Tr.*, *Ach.*, ed *Epiderm.* un polisaccaride contenente azoto che non dava alcuna reazione delle sostanze proteiche e che invece dava la reazione di Molisch e riduceva il Fehling. Questo polisaccaride usato in diluizione del 0,44% su 8 casi di tricofizia profonda ha dato risultato positivo in 7 e in 2 forme superficiali esito

sempre negativo; negativa è stata pure la prova in 10 casi di controllo con affezioni cutanee non micosiche e nei soggetti normali.

Ricordiamo ancora che recentemente KRUEGER ha proposto un nuovo metodo di preparazione dell'allergene, che permette di evitargli ogni esposizione al calore ed ogni azione di agenti chimici: agenti termici e chimici sarebbero, a detta di KRUEGER, assai nocivi al principio attivo della tricofitina. In una breve nota recente lo stesso autore ha insistito sull'uso della sua tricofitina e, a convalidarne l'indubbio valore diagnostico, ha riportato alcuni soddisfacenti risultati che il suo collaboratore TEMPLETON ha ottenuto in alcune prove cliniche appositamente istituite.

Il *grado dell'allergia cutanea* interviene come fattore fondamentale nel determinare e caratterizzare la reazione tricofitinica: di fronte a questo, molto perdono della loro importanza gli altri fattori che abbiamo elencati.

Riferendoci allo schema riportato nelle premesse del lavoro, noi cercheremo di analizzare nel campo delle dermatofizie le diverse condizioni di iperergia e di ipoergia, insieme ai quadri terminali dell'anergia positiva e negativa. Saranno riportati anche quadri catalogabili con ogni verosimiglianza nella disergia, nella parallergia e nella epagogia.

Veri quadri di *iperergia* non mancano nelle affezioni da dermatofiti, anzi parrebbero essere molto frequenti: li presentano quegli ammalati che rispondono alla iniezione intradermica di tricofitina con reazioni notevolmente intense ed estese, accompagnate da gravi e benefici fatti reattivi focali e talora anche da reazioni generali dell'organismo. E'noto come in queste condizioni una iniezione di allergene, anche solamente intradermica, possa scatenare un'eruzione generalizzata di micidi. In queste condizioni si avvera il fatto che al contatto dell'allergene specifico o paraspecifico l'organismo risponde con una reazione pronta e vivace, atta ad elaborarlo e ad eliminarlo rapidamente. Casi siffatti non mancano nella letteratura, anzi sono di osservazione clinica comune; per questo noi non riteniamo sia opportuno soffermarci più a lungo su di essi con l'elencazione di casi singoli. D'altro canto ,l'incompletezza delle ricerche ci impedisce di approfondire e di analizzare la condizione di iperergia dal punto di vista strettamente biologico e morfologico: noi sappiamo soltanto che lo stato iperergico si accompagna con modificazioni ematiche, con una squisita reazione infiammatoria a carattere demarcante e limitante a livello della lesione allergizzante e con modificazioni nel contenuto di anticorpi nel siero. Troppo incomplete e generiche sono però le conoscenze che possediamo su questi singoli punti per permetterci di trarre delle conclusioni generali sulla natura e sul significato biologico del fenomeno iperergico.

HANAWA (1913) pensava che il massimo della reazione infiammatoria nel focolaio tricofitico fosse la causa dello stabilirsi nel tricofiziasico del massimo dell'allergia; i due fatti parevano ad HANAWA, così come sembrano a noi attualmente, strettamente connessi tra di loro con rapporti di causa ad effetto pel fatto che, come gradualmente lo stato allergico del tricofiziasico si accentua, così si accentua lo stato infiammatorio nella sede del focolaio dermatofitico. Ma a noi pare, in base alle conoscenze che oggi abbiamo sull'allergia, che le condizioni, come le ha poste HANAWA, vadano in realtà invertite, nel senso cioè che lo stato iperergico sia la causa prima e non l'effetto di quell'accentuarsi dei fatti infiammatori demarcanti che conducono in genere alla guarigione della malattia: l'infiammazione assume in queste condizioni tutti i caratteri dell'infiammazione iperergica. E, se in tale stato iperergico del soggetto per le favorevoli condizioni locali si verifica, come ammette HANAWA, un passaggio di fungo in circolo, si determinerà in tutti i distretti della cute iperergica dove si impianta il fungo un processo infiammatorio coi caratteri proprii anch'esso dell'infiammazione iperergica (*dermatofitide iperergica*).

L'iperergia può giungere nei casi estremi al grado di *anergia positiva*, intesa come

insensibilità agli allergeni micosici; l'organismo acquisisce uno stato di estrema e valida capacità di difesa che assomiglia alla immunità pur essendo di valore aspecifico; su questa forma di allergia ci intratterremo più diffusamente in seguito nel capitolo appositamente dedicato allo studio dell'immunità da dermatofiti.

All'estremo opposto dei fenomeni di iperergia e di anergia positiva stanno i fenomeni di *ipoergia* e di *anergia negativa*. Essi sono invero molto rari nel campo delle dermatofizie, ma alcune osservazioni parlano chiaramente per la loro esistenza. Verrebbe fatto di pensare che nelle forme superficiali, nelle quali spesso le prove allergiche cutanee falliscono, sia in gioco, come fattore principale della areattività del soggetto e del decorso cronico e ribelle della malattia, uno stato anergico dell'ammalato; ma pare invece più logico pensare che in realtà in questi casi non si verifichi una sensibilizzazione dell'organismo o, se questa si compie, essa rimanga sempre di lieve grado e tale da non esplicare che una azione molto limitata sul processo morboso in atto. I dati sperimentali sono in netto favore di questa seconda interpretazione, e così anche le prove cliniche tendenti a dimostrare che una sensibilizzazione, per quanto lieve, si riesce sempre a dimostrare in questi organismi.

Stralciamo dalla letteratura alcune osservazioni che valgano a documentare la possibile esistenza di quadri di anergia negativa e di ipoergia nei dermatofiziasici.

Falchi (1924) ha osservato una reazione tricofitinica negativa in un caso di grave *kerion tricofitico* della guancia in un paziente deperito; egli ha messo la reazione negativa in conto, o dell'esistenza di una condizione anergica del soggetto, o ad una differenza di constituzione delle proteine del fungo in causa da quelle contenute nel vaccino usato per la prova; questa seconda interpretazione ci pare poco probabile dato che il vaccino impiegato dall'autore era polivalente e dato che le reazioni tricofitiniche sono sempre reazioni di gruppo.

Bloch (1932) ha trattato di un caso di dermatomicosi quasi universale causata dal *Tr. gypseum*, superficiale e resistente alle cure solite, che non reagiva alle iniezioni di tricofitina così come a quelle di tubercolina. Ció ha fatto pensare all'Autore che la dermatosi aveva assunto così vaste proporzioni per la mancanza di poteri immunitari dell'organismo, avvalorando tale concetto con la dimostrazione sperimentale della debole virulenza del fungo in causa.

Artom (1933) ha descritto un caso di tricofizia universale in una donna di 48 anni che presentava formazioni pseudotumorali multiple e a decorso notevolmente cronico, insorte successivamente in diversi punti dell'ambito cutaneo, lesioni desquamative diffuse e modica adenopatia; dalle lesioni egli ha isolato due stipiti di *Trichophyton*, un *Tr. violaceum* ed un *Tr. glabrum*; l'isolamento è stato pure positivo dal sangue della paziente, ma non si è osservata alcuna eruzione di tricofitidi. L'intradermoreazione con tricofitina (Busson) ha dato esito negativo, con una sospensione del fungo in causa si è avuta solo una debole reazione. Le prove agglutinanti sono state positive con l'antigene specifico ad un tasso di 1/400, con *Sporotrichum* a 1/100; netta e completa inibizione della emolisi nelle prove di deviazione del complemento con antigene specifico, emolisi totale con i sieri di ammalati di comuni forme cutanee di controllo.

Un caso analogo è stato descritto da Fraccari (1934). Si trattava di un paziente affetto da una dermatosi eritemato-squamosa diffusa a quasi tutte le parti glabre e pelose della superficie cutanea, con isolamento positivo da tutte le lesioni di un *Tr. purpureum*; le emocolture praticate in un periodo di forte astenia e di profuse sudorazioni han dato esito positivo per lo stesso fungo. Ripetute cuti- ed intradermoreazioni con tricofitina si son mantenute negative; anche la prova di deviazione del complemento ha avuto esito negativo. E' mancata anche qui, non ostante la presenza in circolo del parassita, un'eruzione generalizate di tricofitidi.

Anche Manca-Pastorino (1937), in un caso di favo enorme con manifestazioni papulose scrotali interpretate come manifestazioni allergiche a focolaio, ha avuto solo debole positività nella prova intradermica con acorina e completa negatività con tricofitina; il reperto emocolturale in questo caso è stato negativo.

Elencati questi casi, ci preme di intrattenerci succintamente su alcuni punti che ci sembrano del massimo interesse per un giudizio complessivo dello stato anergico; noi elenchiamo semplicemente i fatti senza entrare a discuterli perchè ciò significherebbe per noi camminare su un terreno infido suscettibile di condurci a gravi errori di interpretazione. Le ricerche in tal campo sono ancora troppo poche per permetterci una visione generale del fenomeno ed una sua esatta interpretazione.

Noi segnaliamo il cospicuo grado di eosinofilia (35—45%) notato da Artom nel sangue della sua paziente, ma non ci nascondiamo che una eosinofilia, se pure non così spiccata, si può riscontrare nel sangue di micosici anche indipendentemente da qualsiasi movimento allergico dimostrabile; segnaliamo la singolare dissociazione osservata in questo stesso caso tra fenomeni cutanei allergici e modificazioni sierologiche immunitarie, fatto che non è stato confermato dalla successiva osservazione di Fraccari; e infine segnaliamo, come reperto più interessante, la presenza, alcune volte accertata, del parassita in circolo disgiunta da un'eruzione generalizzata di tricofitidi. Quest'ultimo punto si spiega facilmente quando lo si metta in rapporto con lo stato anergico cutaneo; la cute insensibile agli allergeni fungini non reagisce infatti quando su di essa si vengono impiantando i germi circolanti. L'impianto di un germe circolante su di una cute insensibile non provoca più la reazione micidica pronta e squisitamente attiva, ma una reazione lenta granulomatosa che ha tutti i caratteri della lesione primaria; nel caso di Artom le lesioni seconde, infatti, rivestivano il tipo di lesioni metastatiche, prefettamente sovrapponibili nei loro caratteri a quelle primarie.

Oltre a questi quadri di iperergia e di ipoergia, anche quadri di *disergia* sono certamente verificabili in alcuni casi di infezione da dermatofiti: Mashkilleison ne ha documentato l'esistenza negli adulti sofferenti di tricofizia cronica superficiale delle parti glabre. La cute di questi individui si troverebbe infatti in stato di iperergia verso le specie fungine eterogenee, mentre sarebbe ipoergica od anche anergica verso la specie fungina che sostiene il processo morboso. In tali casi l'assenza di sensibilità dell'organo cutaneo verso la propria tricofitina non può esser considerata alla stregua di un'anergia negativa perchè esso conserva ancora la sua reattività, se pure essa si manifesta solo di fronte ad un allergene eterogeneo ed affine. L'esistenza di un tale stato può trarre facilmente in errore e far giudicare come anergia negativa un semplice stato disergico. La disergia degli adulti tricofiziasici sarebbe responsabile, a detta di Mashkilleison, del decorso estremamente cronico e ribelle dell'affezione.

Nelle micosi cutanee da dermatofiti sono anche stati descritti dei quadri di *parallergia*; di essi manca però ancora una documentazione sicura ed univoca. Singolarmente interessanti sono gli studi fatti in proposito da Stokes e Kulchar (1934).

Questi autori sono partiti dalle osservazioni di alcuni studiosi americani tendenti a dimostrare l'importanza notevole che diverse infezioni locali, focali e generali possono avere nel complesso causale delle dermatiti osservabili nei luetici in corso di trattamento arsenobenzolico e note col nome generico di dermatiti arsenobenzoliche. Questi studi tendono a dimostrare che in parte l'influenza della infezione si esercita attraverso il meccanismo allergico della sensibilizzazione all'arsenobenzolo, venendosi così a prospettare il concetto di effetti multipli bilanciati o sommati. Ora, le infezioni da dermatofiti possono agire partecipando ad un complesso allergico bilanciato o sommato che comprendre un arsenicale; esse rinforzano la risposta cutanea allergica verso il rimedio; un focolaio dermatofitico può presumibilmente servire, condizionando vaso-dilatazione locale, come punto di partenza di una dermatite allergica arsenicale. All'opposto, piccole quantità di arsenobenzolo, in persone sensibilizz ate verso di esso, possono irritare e tendere a genera-

lizzare una dermatite locale apparentemente micosica. La interferenza tra medicamento ed infezione pare quindi che sia reciproca; essa può giungere a dare nel caso di un'infezione micosica localizzata una sua esacerbazione ed anche un'eruzione micidica generalizzata. Gli autori citati riferiscono dei casi che, secondo loro, dimostrano tali possibilità ed il gioco di suscettibilità multiple allergiche e di infezioni nel fondamento di dermatiti anche arsenicali. Uno dei casi, seguito per più di 4 anni, presentò il succedersi di risposte dermatitiche acute ad un arsenicale, a bismuto, a piume d'oca, ad infezione micosica e ad una proteina batterica. Gli autori concludono che la cura di una dermatite arsenicale con lesioni infettive focali, micosiche o batteriche, deve tener conto dei due processi, generale e locale, coesistenti.

Infine è anche noto nel campo dell'allergia da dermatofiti che uno stimolo meccanico, chimico o fisico qualsiasi, se anche non è capace di modificare lo stato allergico cutaneo, pure, con meccanismo ancora a noi ignoto, può facilitare l'insorgenza di manifestazioni allergiche nella sede in cui esso agisce (*epagogia* di Roessle): le esperienze di Bloch sulle microbidi cutanee sono di conferma a questo modo di vedere e così pure l'eruzione localizzata di tricofitidi in punti sottoposti a determinati stimoli.

Cortella (1930) studia l'influenza delle radiazioni ultraviolette sulla reazione intradermica alla tricofitina: irradiazioni di durata complessiva di 11—15 minuti (applicate in 2—3 sedute) la accentuano, mentre irradiazioni di durata complessiva di 3—4 ore (applicate in 12—15 sedute) attenuano la capacità reattiva cutanea. L'effetto postumo esercitato dalle irradiazioni non supera le 5—6 settimane; l'azione di esse può estendersi in qualche caso anche a distretti cutanei lontani da quelli su cui si è applicato lo stimolo.

Nekatcialoff (1931) pensa che gli agenti meccanici possano esser accusati come cause predisponenti alle tricofitidi. Egli a convalida delle sua tesi riporta due casi: in uno si tratta di una donna di 55 anni portatrice dall'infanzia di un piccolo e circoscritto focolaio tricofitico del capillizio, la quale in seguito alla applicazione sul torace di compresse calde prescritte per una sopraggiunta polmonite crupale ebbe a notare nei punti d'applicazione la comparsa di focolai eritemato-squamosi dai quali fu positiva la ricerca del tricofito; nel secondo caso si tratta di una bambina di 9 anni, luetica e portatrice di diversi focolai di tigna tricofitica superficiale, nella quale l'applicazione di compresse calde al gomito che si era tumefatto al seguito di una mal riuscita iniezione endovenosa di un arsenicale, determinò a distanza di pochi giorni un'eruzione di chiazze eritemato-squamose e in parte vescicolari.

Ricordiamo anche che Manca-Pastorino, nel caso sopra citato di eruzione di favidi circoscritta alle regioni scrotali e periscrotali, ha messo in rapporto tale fatto con la macerazione cutanea esistente in tale sede e che l'intervento di fattori fisici e chimici viene invocato da molti autori per intepretare e spiegare i casi analoghi di eruzioni allergiche circoscritte e isolate.

Cosi anche Kammer e Callahan (1937) mettono in rapporto una particolare forma di dermatite delle mani osservabile negli addetti ai frangitoi delle olive in rapporto sia con un foculaio epidermofitico interdigitale dei piedi, sia con la causa irritante locale; e tale conclusione derivano dallo studio completo di 30 casi di questa forma morbosa.

Così pure si sa che l'eruzione micidica delle mani nei portatori di un'epidermofitosi dei piedi insorge talora dopo un trauma meccanico o chimico locale, con rapporti evidenti di causa ad effetto (Jadassohn e Peck).

L'immunità nelle dermatofizie

L'esistenza di un'*immunità naturale* verso le dermatofizie è nota per diverse specie animali; cosi è anche cosa certa che la specie umana, come alcune specie animali, possono essere del tutto refrattarie verso determinati stipiti di dermatofiti. Sebbene la lista dei dermatofiti privi di azione patogena per l'animale da esperimento si sia venuta man mano

restringendo per il perfezionarsi dei mezzi tecnici di inoculazione, rimangono pur sempre alcune specie che hanno fallito ripetutamento nei tentativi di innesto sulla cute degli animali anche nelle condizioni più favorevoli di esperimento. Noi non sappiamo quale sia il vero substrato biologico di questa immunità naturale: essa parrebbe da interpretarsi in linea generale come un'immunità di natura strettamente istogena, legata cioé alle proprietà organiche della cute.

In tema di *immunità acquisita*, non ostante le numerose ricerche dirette in ogni senso per scoprirne le manifestazioni tangibili ed indagarne il significato, noi non siamo ancora in grado di formulare un giudizio definitivo: sta il fatto che spesso gli Autori nelle loro indagini cliniche e sperimentali hanno urtato contro le difficoltà di scindere nettamente i due quadri di allergia ed immunità: i quadri di iperergia negli esperimenti di reinoculazione vengono sempre a mascherare i fatti di iperresistenza specifica o aspecifica, anzi di questa sono spesso l'unica manifestazione tangibile; risulta evidente nelle dermatofizie, più che in altre forme morbose micosiche, la stretta parentela almeno apparente, tra i due quadri, apparentemente in contrasto, di *iperergia ed anergia positiva* da un lato e di *immunità acquisita*, completa e duratura, dall'altro.

I primi esperimenti di Citron (1905), condotti allo scopo di produrre un'immunità attiva o passiva in conigli trattati con colture di *Trichophyton* uccise al calore, praticamente hanno dato risultato negativo; è stata trovata solo una modica formazione di precipitine e per di più il siero di questi animali non reagiva soltanto col *Trichophyton* usato nell'esperimento di immunizzazione, ma anche con altri stipiti fungini affini. Solo in qualche caso in topi inoculati in peritoneo con emulsioni uccise di *Ach. quinckeanum*, l'Autore ha potuto notare una maggiore resistenza alla infezione omologa che nei controlli non pretrattati.

Costa e Fayet (1911), non avendo osservato casi di reinfezione nel corso di una epidemia di tricofizia equina sostenuta dal *Tr. discoides*, hanno cercato se si trattasse di vera immunità acquisita o non piuttosto se il fatto si dovesse mettere in rapporto alle norme profilattiche generiche che erano state messe in opera; essi, reinoculato un cavallo che aveva già superato la forma tignosa con un *Tr. niveum* e altri due animali per tre volte consecutive nel corso di 4 mesi con la stessa specie fungina, hanno ottenuto in tutti i casi risultati positivi incontestabili.

Nello stesso anno Sabouraud, d'Aubertin e Folly hanno dimostrato che nella tricofizia, o almeno nelle forme lievi di questa malattia, non si produce nell'organismo infetto uno stato immunitario.

Gli insuccessi degli Autori precedenti che per produrre un'immunità negli animali da esperimento avevano fatto ricorso al metodo delle reinoculazioni successive endovenose, intraperitoneali e sottocutanee, hanno indotto Bloch e Massini a sequire un'altra via, e ad applicare le colture del fungo direttamente sulla cute: in tal modo si dimostra che le seconde inoculazioni dopo la spontanea risoluzione della forma morbosa non conducono ad alcuna lesione definita, e che l'immunità alle reinoculazioni non si limita al tratto di cuto sede della prima inoculazione, ma che essa si estende a tutto l'ambito cutaneo. Gli Autori provano anche ad inoculare il fungo a scopo immunizzante in peritoneo, come già avevano fatto gli Autori precedenti, ma trovano che seguendo un tale metodo non si impedisce lo svilupparsi della malattia in sede cutanea al seguito di una seconda inoculazione e tutt'al più se ne diminuisce soltanto l'intensità. L'immunità dell'animale pretrattato non è constante ma, anche quando la seconda infezione si stabilisce, essa decorre in forma di flogosi più intensa ed a più rapida risoluzione che non negli animali di controllo. L'immunità acquisita non è specie-specifica, ma ha valore di gruppo. Bloch cerca anche il tempo di comparsa di questa immunità; egli reinocula di 2 in 2 giorni la cute dello stesso animale e nota che, mentre la seconda e la terza inoculazione a distanza di 2 e di 4 giorni dalla prima infezione riescono positive, quella invece fatta dopo 6 giorni dà solo rossore e infiltrazione della parte inoculata e quelle fatta a distanza di 7 giorni è completamente negativa. Il momento in cui le reinoculazioni sono negative coincide con l'inizio dell'involuzione spontanea della prima infezione. Bloch, oltre che negli animali

sperimentalmente infettati, dimostra anche nell'uomo tricofiziasico l'esistenza di un'immunità alle reinfezioni.

Martinotti (1923) prova che la cute dei tignosi sottoposta a nuove inoculazioni con parassiti vivi, non riproduce mai o quasi la forma clinica caratteristica, mentre reagisce con un processo analogo a quello susseguente alle iniezioni di tricofitina. Egli conclude scrivendo che la cute dei tignosi presenta sempre uno *stato particolare di immunità* per cui, per tutta la durata della malattia e per un tempo variabile successivo, possiede una *refrattarietà relativa* a nuove inoculazioni di materiale vivente e virulento. Tale refrattarietà è *aspecifica*, manifestandosi essa anche di fronte ai dermatofiti affini; e *non è assoluta* perchè in alcuni casi, pur rivestendo in genere i caratteri di una forma abortiva, la reinoculazione può esser positiva. Martinotti osserva inoltre che a tale stato di relativa immunità si accompagna uno stato allergico, manifestantesi alle inoculazioni di fungo vivo coi caratteri di una reazione pronta, evidente ed a rapida risoluzione.

Lombardo, usando sperimentalmente diversi stipiti e varietà di *Tr.*, *Ach.* e *Micr.*, non osserva negli animali un'assoluta immunità alle reinoculazioni; queste determinano piuttosto la comparsa precoce di fatti reattivi e decorrono in forma di dermite atipica e rapida; e ciò avviene sia che la reinoculazione si faccia nello stesso tratto di cute già infetta, sia in altre parti dell'ambito cutaneo. L'iperergia si accentua man mano che le lesioni volgono a guarigione, così che le successive reinoculazioni tendono a dare una reazione sempre più rapida, meno intensa e meno duratura.

Pecori (1923) in animali infetti e nell'uomo sperimentalmente o spontaneamente infettato con diverse specie di tricofiti anche molto virulenti, quale il *Tr. gypseum*, non osserva mai una refrattarietà completa alle nuove infezioni. Non si ha d'altronde neppure la riproduzione integrale della forma clinica tipica quale si ottiene in seguito ad una prima inoculazione; ma si hanno *sempre*, in grado maggiore o minore, delle lesioni a rapida comparsa, di intensità maggiore e durata minore che non la lesione primaria. Pecori pensa che tali quadri atipici siano da mettere in conto di uno stato allergico, il quale sarebbe espressione di un grado maggiore o minore di immunità acquisita, ma non espressione di una vera e completa refrattarietà. Questa, qualora esistesse, si manifesterebbe, a detta dell'autore, non già sotto forma di una reazione allergica, ma in forma di una completa anergia.

Anche Rivalier (1929), che largamente ha contribuito alla questione della immunità nelle dermatofizie, giunge a conclusioni consimili. Egli inclina a negare l'esistenza di un'immunità vera nei dermatofiziasici; chè se un'immunità esiste essa è sempre intimamente legata, anzi si confonde, con lo stato allergico cutaneo, espressione di una suscettibilità acquisita verso il parassita e non di un vero stato refrattario specifico. Rivalier osserva che le manifestazioni cutanee allergiche bastano di per sè a spiegare la resistenza dell'animale ad una nuova inoculazione di materiale virulento ed osserva anche che il grado di questa resistenza acquisita è in proporzione diretta con l'intensità dello stato allergico: ed infatti, se l'animale è fortemente allergico, la reazione susseguente ad una seconda introduzione di allergene sarà molto violenta e tale da eliminare rapidamente il parassita reinoculato; se invece lo stato allergico è lieve o assente, allora non sarà più sufficiente ad impedire l'invasione del parassita ed in tal caso un'immunità alla reinfezione non sarà dimostrabile. Lo stato allergico cutaneo ha quindi per Rivalier, così come anche per altri Autori che ebbero a precederlo in queste ricerche, la funzione di difesa assai sensibile; esso è il solo responsabile di quei fatti che, a torto o a ragione, sono stati in ogni tempo messi in conto d'un meccanismo immunitario. Per Rivalier, l'animale non reinoculabile è solo praticamente immunizzato, ma nel senso vero della parola non lo è; è, in altre parole, aspecificamente iperresistente o refrattario, non immune.

Ota e Kawatsuré fanno una serie di interessanti esperimenti con diverse specie di miceti appartenenti al genere *Endodermophyton*, i comuni agenti sostenitori della *tinea imbricata*. Già Hanawa e Nagaï in individui sperimentalmente infettati con questa specie avevano osservato che le lesioni comunemente avevano tendenza ad una guarigione spontanea e avevano messo questo fatto in rapporto con la produzione di sostanze immunitarie da parte dell'organismo infetto; essi avvaloravano la loro ipotesi dimostrando che gli individui guariti di una *tinea cruris* sono refrattari ad una seconda infezione. Ota e Kawatsuré confermano in linea generale questi concetti: essi infettano l'uomo e le cavie con l'*Endoderm. concentricum* e *roquettei* e trovano che gli individui i quali hanno superato la

prima infezione resistono ad una seconda inoculazione dello stesso parassita e talora anche di miceti più virulenti e aspecifici, quale il *Sabouraud. asteroides*; in questi casi si ha però spesso una semplice azione abortiva la quale per di più è incostante ed incompleta. Date le difficoltà di trasmettere la malattia in questione agli animali da esperimento, riesce spesso difficile agli Autori di giudicare se le reinoculazioni siano negative al seguito di uno stato immunitario lasciato dalle precedenti, o se invece esse siano fallite accidentalmente. Il fattore allergia è stato trascurato dagli Autori: ma ad una disamina attenta dei protocolli si può vedere che spesso, se non constantemente, là dove la reinoculazione è stata positiva, questa era più pronta e rapida rispetto ai controlli e, supratutto, sterile agli esami batterioscopici; questi fatti dimostrano l'esistenza di una modificazione nelle attitudini reattive locali degli animali previamente sensibilizzati da una prima inoculazione, che per i suoi caratteri può esser benissimo inquadrata nei fenomeni di iperergia.

Smolka (1928) nelle infezioni sperimentali da dermatomiceti per via endovenosa non ottiene alcuna immunità; ottiene invece immunità quando, con la contemporanea lesione cutanea sperimentalmente provocata, si è manifestata una micosi della pelle.

Epstein e Grünmandel (1930) dimostrano che la guarigione della tricofizia superficiale sperimentalmente prodotta nell'uomo è da mettersi in conto di uno stato immunitario locale della cute, il quale non si limita solo al punto sede della lesione, ma spesso si estende anche ad una zona circostante di 2—20 mm. di diametro. Reinoculazioni lineari sulla zona già ammalata e sui territori vicini hanno esito negativo e documentano l'insorgenza di uno stato immunitario locale. Un'immunità è dimostrabile solo quando il focolaio tricofitico è guarito, in genere a distanza di 28—96 giorni dall'infezione; a focolaio tricofitico in atto non è possibile darne una dimostrazione. Dimostrano anche gli Autori che le reinoculazioni in sito praticate dal 9° giorno di malattia in poi sono costantemente seguite da una reazione precoce, espressione di uno stato allergico, il quale non è limitato al punto sede della malattia, ma si estende anche a grande distanza da questo. Tali fatti sperimentali dimostrano l'intervento di fenomeni allergici ed immunittari nel decorso delle tricofizie superficiali e valgono a spiegarne le particolari modalità di decorso ed estensione, e la naturale tendenza alla guarigione spontanea.

Già prima di Epstein e Gruenmandel, Tschernogouboff e Muskatblit (1930), studiando dal punto di vista clinico ben 1823 casi di micosi del capillizio in bambini, includenti le varie forme di tricofizia, microsporia e favo, la maggior parte della quali affatto superficiali e decorrenti con sintomi lievi, hanno creduto accertare nella maggioranza dei casi una solida immunità specifica mono o polivalente. I casi di reinfezione sono stati infatti molto scarsi: ed in questi rari casi il decorso della seconda infezione si è dimostroto molto benigno. A detta di questi Autori, lo stato immunitario dipende, per quel che si riferisce al suo grado, dalla specie fungina in causa; il grado maggiore di immunità si osserva nei casi d'infezione da *Micr. lanosum.*

Langeron e Talice (1930) con un ceppo pleomorfico di *Sabouraud. felineus* inoculato positivamente nella cavia dimostrano che al sequito di una prima inoculazione positiva del ceppo pleomorfico, guarita spontaneamente come di norma, una inoculazione successiva a distanza di 32 giorni dalla prima è sempre negativa, anche quando si usi per la reinoculazione il ceppo omologo non pleomorfico.

Catanei (1935), sperimentando col *Tr. asteroides* allo scopo di determinare la resistenza delle cavie alla reinfezione, trova che, entro il limite di 15 mesi dalla prima infezione, la reinoculazione ha esito positivo soltanto in una piccola percentuale di casi (5 su 39). Trova inoltre che la resistenza si associa con una reazione allergica di tipo v. Pirquet nel punto di inoculazione. Una immunità accompagnata a stato allergico cutaneo si può ottenere anche applicando sulla cute o inoculando nel derma i filtrati colturali o le colonie del fungo uccise. L'Autore conclude col ritenere che la reazione allergica sia un indice del grado di resistenza posseduto da ogni singolo animale che abbia superato una prima infezione. Tale stato è soggetto a notevoli variazioni individuali.

Maschkilleison e Abramowisch (1936) ripetono i precedenti esperimenti di Epstein e Grünmandel nei quali si dimostrava come nelle tricofizia sperimentale delle parti glabre venuta spontaneamente a guarigione si produce un'immunità locale in corrispondenza del focolaio guarito e di una zona annulare circostante ad esso. Queste esperienze vengono ripetute su parti glabre di individui già affetti da forme micosiche superficiali con diversi ceppi di *Ach. quinckeanum*, *Tr. gypseum* e *violaceum.* Gli AA. notano in

tutti i casi di dermatomicosi superficiali del cuoio capelluto che l'incubazione della reinoculazione sulla parte glabra dura un periodo molto più breve e che l'evoluzione dei focolai e la loro guarigione si ottengono in un tempo molto minore. Gli Autori deducono da questi reperti che anche nelle tricofizie superficiali esista un certo grado di reazione immunitaria estesa a tutto l'ambito cutaneo, anche se in questi casi la tricofitino-reazione ha esito negativo. Col metodo delle inoculazioni lineari sopra e al di là di focolai guariti di dermatomicosi gli Autori dimostrano inoltre l'esistenza in tali zone di un'immunità locale.

Falchi (1926) in alcune sue ricerche sui fenomeni immunitari nelle dermatomicosi, praticando innesti per via epidermica di *Tr.* omologo ed eterologo in pazienti affetti da tricofizia profonda ha notato che l'attecchimento è sempre possibile all'inizio della malattia, è meno facile all'acme del processo e manca nel periodo di risoluzione del focolaio. Nelle tricofizie superficiali e nella tigna favosa, in cui manca per lo più uno stato allergico cutaneo, uno stato immunitario in genere non è dimostrabile.

Come si vede, nelle osservazioni di quasi tutti gli Autori i due concetti di immunità e di allergia appaiono inscindibili; e appare anche che non è stato possibile studiarne separatamente le manifestazioni anche nelle condizioni sperimentali le più favorevoli.

Concludendo, noi possiamo ritenere che l'organismo il quale ha superato una infezione tignosa acquisisca un certo grado di immunità e che questo sia condizionato, o almeno in certo modo correlato, col grado di allergia che la prima infezione gli ha conferito.

Jadassohn J. (1930) ha fatto notare come il decorso clinico di alcune infezioni tignose, meglio che non le prove sperimentali, parli chiaramente per l'intervento di fattori immunitari in queste affezioni micosiche; la risoluzione centrale dei focolai di tricofizia eritemato-squamosa delle parti glabre, un fatto di comune osservazione, ne è una riprova indiscutibile. Così anche i risultati negativi che si hanno quando si tenti di reinoculare le zone cutanee guarite da un processo locale di dermatofizia. Ed Epstein e Grünmandel nello stesso anno hanno spiegato il particolare decorso dei focolai di microsporia a coccarda, mettendolo in conto con la dimostrata esistenza di un'immunità locale passeggera.

Questo stato refrattario è d'altra parte ben lungi dall'essere assoluto; anche considerato dal punto di vista clinico ed epidemiologico esso è dei più precari. Noi conosciamo delle affezioni da dermatofiti in cui un'immunità non è dimostrabile in alcun modo; anzi queste forme avrebbero il loro elemento caratteristico nella tendenza a ripetersi nel tempo. Si cita come esempio classico la dermatofizia dei piedi, la cui diffusione, in base agli studi che abbiamo già citati, sembra assumere in alcune condizioni delle proporzioni veramente notevoli. Le reinfezioni in questa malattia sono molto frequenti e la sorgente di queste sarebbero, seconde Jamieson e McCrea (1937) le scarpe albergatrici dei funghi incriminati.

Noi attualmente, non ostante le numerose ricerche fatte in campo di immunità da dermatofiti, rimaniamo ancora ai concetti esposti in bella sintesi da Rivalier fin dal 1929; anzi, tutte le ricerche che sono state fatte non hanno ad altro contribuito che a fondare su basi più solide le vedute di questo Autore: non essere cioè l'immunità nella dermatofizia un quadro riportabile agli stati immunitari ben conosciuti e chiari di molte infezioni batteriche, ma un fenomeno strettamente connesso, anzi nettamente identificabile, con lo stato allergico dell'organismo ammalato (quindi una immunità in senso generico, equivalente a iperresistenza da meccanismo allergico).

Modificazioni umorali nei dermatofiziasici

Di pari passo con gli studi sperimentali sull'immunità sono procedute le ricerche sierologiche dirette a scoprire nei pazienti affetti da tricofizia delle modificazioni umorali, che fossero in qualche modo interpretabili come modificazioni di significato immunita-

rio. Questi studi invero non hanno condotto a risultati troppo soddisfacenti; son stati ricercati gli anticorpi agglutinanti e devianti il complemento perchè a tali sostanze si attribuiva il valore di sostanze immunitarie, mentre in realtà verosimilmente esse non funzionano che da semplici rivelatori della stato di malattia senza esser per nulla deputate ai meccanismi di difesa specifica dell'organismo; vere sostanze immunitarie del tipo della opsonine, micolisine, micotropine ecc., del tipo degli anticorpi antitossici e ad azione inibente sul micete *in vitro* sono state pure ricercate e studiate. A queste ultime piuttosto che alle prime noi diamo valore come indici di una partecipazione attiva d'una componente umorale nel complesso dei fenomeni immunitari da dermatofiti.

Già dal 1905 Citron aveva messo in evidenza nel siero degli animali inoculati con ceppi di dermatofiti la presenza di precipitine per quanto in tenue quantità e senza caratteri di specificità. Le successive ricerche sul potere deviante del complemanto dei sieri dei tignosi dovevano aver esito negativo nelle mani di Sutter, Pecori, Kusonoki e Basch.

Costa e Fayet invece nel 1911 esaminando il siero di due cavalli inoculati con un ceppo di *Tr. niveum* avevano reazione di fissazione leggermente positiva in un caso ed ancor più lieve nell'altro; le prove di sporo-agglutinazione sono riuscite negative.

Kolmer e Strickler nel 1915 riportavano di aver ottenuto reazioni positive nel 78 % dei tignosi saggiati di fronte ad un antigene polivalente di *Micr. audouini* e anche con caratteri di stretta specificità.

Presenza di precipitine ,agglutinine e di sostanze devianti il complemento sono state dimostrate nei sieri di tricofiziasici da Widal, Abrami, Joltrain, Weill, Truffi, Cappelli, Pecori etc.

Ricerche più complete han fatto Blumenthal e von Haupt (1920). Nelle prove di fissazione del complemento questi Autori hanno usato per antigene un filtrato di coltura di *Tr. cerebriforme* vecchia di 3—4 settimane. Su 91 casi di tricofizie profonde, hanno avuto 62 reazioni positive e 29 negative; su 13 forme superficiali, 2 risultati positivi e 11 negativi. Per Blumenthal e von Haupt la ricchezza in anticorpi dei sieri è in rapporto di retto con la gravità delle lesioni e va aumentando negli ammalati sottoposti alle iniezioni di tricofitina; in tutti i soggetti a trattamento tricofitinico la reazione di fissazione è stata positiva, salvo che in uno. Nei riguardi dei rapporti intercorrenti tra reazione allergica e contenuto in anticorpi del siero, gli Autori hanno trovato che ambedue i fenomeni decorrono per lo più paralleli; si ritiene inoltre che ai fini diagnostici la deviazione del complemento sia molto meno specifica che non la reazione allergica, ed infatti essa può riuscire positiva anche in casi di sicosi non parassitaria e di adeniti tubercolari. All'opposto certe tricofitine usate come antigene in questa prova possono dare reazione positiva di fronte ai sieri di luetici. Gli Autori hanno concluso col ritenere che nelle tricofizie non si possa parlare di pura immunità cellulare, proprietà esclusiva dell'organo pelle; nelle tricofizie debbono giocare un ruolo non indifferente anche i processi immunitari umorali.

Radaeli (1925) ha avuto reperti che sono in aperto contrasto con quelli ora riportati. Egli è riuscito a dimostrare col metodo della deviazione del complemento nel siero dei soggetti con tricofizia profonda degli anticorpi soltanto in casi molto rari ed in quantità non proporzionata alla estensione ed alla profondità delle lesioni. Egli è stato quindi indotto ad escludere che i fenomeni umorali prendano una parte importante nelle tricofizie.

Carol (1926) ha vuto buon numero di casi positivi nelle prove di fissazione.

Brocq-Rousseu, Urbain e Barotte (1926) sperimentalmente hanno ottenuto risultati che molto si avvicinano a quelli avuti da Blumenthal e Haupt. Cavie inoculate con *Tr. equinum* e *gypseum* sono salassate a distanza di 8 e di 15 giorni dalla manifestazione della malattia; come antigene essi non usano il filtrato colturale del fungo dato lo scarso valore antigene di questo, ma una sospensione di spore in sol. fisiologica contenente in media 120—150 elementi per campo microscopico. Di fronte a tale antigene i sieri di 14 cavie hanno dato 8 reazioni nette, 5 leggermente positive ed 1 negativa. Di fronte ad antigeni aspecifici invece, costituiti da analoghe sospensioni di *Micr. equinum*, *Ach. gypseum*, *Cryptococcus* sp., cosi come di fronte ad antigene luetico e tubercolare la reazione è risultata negativa quasi sempre; solo in due casi infatti il *Micr. equinum* ha dato reazione netta e in un caso l'*Ach. gypseum* ha dato una lieve reazione. Risultati analoghi

hanno avuto gli Autori, cioè una percentuale dell'85 % di positività nelle reazioni di fissazione, infettando le cavie con *Tr. equinum* e *Ach. gypseum*. I sieri di 4 cavalli affetti di una forma tignosa sostenuta dal *Micr. equinum* hanno dato reazione debole di fronte all'antigene specifico e reazione negativa di fronte agli antigeni aspecifici. Gli Autori convalidano inoltre che l'iniezione di tricofitina aumenta dopo 6—8 giorni il tasso di anticorpi nel siero, mentre la tricofitina iniettata negli animali sani non provoca alcuna comparsa di ambocettore specifico nel siero.

Foldvári (1935) ha praticato la prova di deviazione del complemento su diversi ammalati di dermatofizia del capillizio, delle parti glabre e delle unghie, superficiali e profonde, in corso di cura vaccinica e no, con due antigeni: un primo polivalente ottenuto da ceppi diversi di *Tr.*, *Ach.*, *Epiderm.*, ed uno monovalente preparato con soli ceppi di *Trichophyton*. La reazione è stata ripetuta anche più volte nello stesso soggetto nel decorso della malattia e sempre con ambedue gli antigeni. L'Autore è giunto alle seguenti conclusioni: anticorpi devianti il complemento si possono dimostrare negli individui portatori di un'affezione dermatofitica; essi compaiono in notevole quantità nelle forme profonde di malattia, in scarsa misura invece in quelle superficiali; la cura vaccinica talora attiva la formazione di questi anticorpi, talaltra invece rimane senza effetto apprezzabile; essa può riuscire efficace tanto nei casi ad anticorpi copiosi che in quelli ad anticorpi scarsi; la reazione ha carattere e valore di gruppo; le reazioni allergiche non procedono parallelamente alla deviazione del complemento. L'Autore ha concluso col ritenere che non sia possibile trarre un criterio prognostico dalla quantità maggiore o minore o dalla assenza di questi anticorpi e che dal punto di vista pratico la prova di fissazione possa essere utile esclusivamente per la diagnosi delle dermatosi profonde nelle quali spesso non si riesce a dimostrare coi metodi batterioscopici il dermatofita patogeno.

Molto più interessanti nei riguardi dei meccanismi immunitari dell'organismo tricofiziasico sono le ormai famose ricerche fatte da Ayres e Anderson nel 1934; esse peraltro valgono soltanto per i soggetti con manifestazioni allergiche spontanee del tipo delle tricofitidi. Infatti questi Autori hanno dimostrato che la coltura di ceppi di *Epiderm.*, *Monilia* e *Cryptococcus* sp. in terreno Sabouraud era inibita dall'aggiunta al mezzo colturale di siero di sangue di pazienti con eruzioni di dermatofitidi. Il siero di sangue normale e il siero di pazienti affetti da dermatofizie senza eruzioni allergiche spontanee, come già aveva dimostrato Falchi, si dimostrano invece privi di questo potere inibente sullo sviluppo del fungo. Con questo metodo gli Autori sono quindi giunti a dimostrare la presenza di anticorpi nel siero dei soggetti in preda a manifestazioni generali allergiche, ma non negli individui affetti da una semplice tricofizia.

Lo stesso fatto era già stato in verità dimostrato fin dal 1923 da Jessner e Hoffmann, i quali anzi pensavano, e dello stesso parere si professeranno Fried e Wegal (1929), che la rapida scomparsa del parassita fungino dal circolo sanguigno di individui con eruzioni micidiche diffuse fosse in funzione appunto della presenza di questi immuncorpi micolitici presenti nei sieri.

L'allergia da dermatofiti nella clinica. La questione dei dermatofitidi

Con le osservazioni di Lewandowski, Sabouraud e Pellizzari che, pur misconoscendoli, avevano per i primi segnalato in tricofiziasici e microsporici l'esistenza clinica di segni cutanei rivelatori d'uno stato allergico, e con quelle fondamentali e più recenti di J. Jadassohn (1908—1911 e seguenti), si è iniziato un nuovo capitolo della clinica dermatologica e della patologia micosica, di sommo interesse per i molteplici addentellati che esso ha con numerosi problemi pratici e teorici di considerevole importanza.

Al seguito di queste prime ricerche col contributo di numerosi altri recercatori si è venuto fissando come punto fondamentale che nel corso delle affezioni da dermatofiti, più frequentemente nelle forme infantili e profonde, ma anche in quelle degli adulti e nelle tricofizie superficiali, possono comparire, talora spontaneamente, tal'altra sotto l'azione determinante di diversi fattori quali l'applicazione di raggi X a scopo depilatorio e le inie-

zioni terapeutiche o diagnostiche di tricofitina per via venosa, sottocutanea od anche intradermica, delle particolari eruzioni di aspetto clinico diverso, lichenoide, esantematico o polimorfo, ora generalizzate a tutto l'ambito cutaneo ed anche alle mucose, ora invece localizzate solo in alcuni limitati distretti della cute, eruzioni alle quali J. Jadassohn ha dato il nome di *tricofitide* e che comunemente vengono ritenute manifestazioni allergiche a distanza di un primitivo focolaio di dermatofizia. Esse possono comparire isolate oppure accompagnarsi con fenomeni generali, dando quei quadri di insieme che Bloch ha definito col nome di *tricofitosi* e che possono includere le adeniti satelliti alle lesioni, la cefalea, l'astenia, i dolori articolari e muscolari, la splenomegalia, le modificazioni ematiche ecc.

Su quest'ultimo punto i pareri degli Autori sono discordi: per lo più si ammette però che ad accompagnare l'eruzione allergica stia generalmente una polinucleosi più o meno accentuata con eosinofilia. Tali reperti si sono avuti nei casi antichi di Arzt e Fuchs ed anche nei casi recenti ben documentati di Falchi e di Georgjevic e Milochevitch. Falchi (1926) nel suo caso di tricofitide con coltura dal sangue circolante del *Tr. plicatile* conta nel sangue periferico a malattia conclamata 10 mila globuli bianchi per mm^3 ed eosinofili in percentuale del 14%, e nota anche che con l'avviarsi della malattia verso guarigione scendono i valori dei globuli bianchi così come quelli dell'eosinofilia; Georgjevic e Milochevitch (1935) anch'essi in un caso di tricofizia del cuoio capelluto con tricofitidi disseminate su quasi tutta la superficie corporea, accanto ad una leucocitosi giungente a valori di 11750 globuli bianchi per mm^3, notano una spiccata eosinofilia giungente a valori percentuali del 16,5%. L'eosinofilia parrebbe essere quindi un sintoma costante di tricofitosi: noi d'altronde sappiamo, pur ignorandone l'intimo significato, quanto frequentemente tale sintoma accompagni una micosi superficiale o profonda qualsivoglia e quindi, ancora in assenza di ricerche apposite sull'argomento, riteniamo che non si debba attribuire a questo sintomo un eccessivo valore.

Ricordiamo che anche altre manifestazioni osservabili nel decorso di una tricofizia sono state ascritte al gruppo delle micidi e considerate come manifestazioni allergiche: a Dresda Werther (1931), studiando una particolare epidemia di microsporosi e di *alopecia parvimaculata* che era durata dal 1928 al 1931 colpendo bambini da 3 a 14 anni di età e che era sostenuta dal *Micr. audouini*, ha segnalato il fatto singolare della comparsa contemporanea delle due malattie e della loro contemporanea guarigione nello stesso soggetto; questo fatto ha indotto l'autore a considerare l'alopecia parvimaculata come una manifestazione secondaria della microsporia sviluppatasi su terreno allergico, e l'ha interpretata quindi alla stregua delle microsporidi.

A queste eruzioni generalizzate, comunemente ritenute di natura allergica, si dà il nome generico di *allergide* o *micide da dermatofita*, mentre il termine specifico di *tricofitide, microsporide, favide* od *acoride, epidermofitide* etc. viene usato con riferimento esclusivo alla natura botanica del fungo che sostiene la affezione primaria.

Queste manifestazioni a distanza della dermatofizia sono comunemente ritenute espressione di una anomala reattività della cute previamente sensibilizzata verso i materiali fungini specie-specifici o gruppo-specifici; noi aggiungiamo che per analogia coi tuberculidi, pei quali in vista di tale eventualità Darier ha per l'appunto proposto il termine generico di tubercoloidi, la micide possa esser anche qualche volta espressione di una reazione ad un apporto allergenico aspecifico nel senso della parallergia: le osservazioni riportate a pag. 00, riferentisi alla dermatite arsenobenzolica, danno appoggio a questa nostra veduta e ne rendono molto probabile l'evenienza in alcuni casi limitati e ben caratterizzati.

Particolare interesse rivestono per il nostro studio i caratteri anatomo-istologici dei dermatofitidi; le osservazioni che a tal proposito sono state fatte, pur essendo ancora poche e frammentarie, già ci permettono un orientamento se non per giudicare quali siano gli equivalenti morfologici dell'allergia nelle dermatofizie, almeno per stabilire in linea di massima che negli individui infetti esiste una diversa attitudine reattiva verso gli allergeni specifici e paraspecifici, sia come grado che come intensità delle reazioni di risposta. I reperti contrastanti avuti dai diversi ricercatori che hanno esaminato istologicmamente le lesioni spontanee allergiche nei dermatofiziasici, si spiegano facilmente quando si tengano sott'occhio le moderne acquisizioni sui concetti di iperergia, ipoergia ed anergia, concetti emessi dalla Scuola anatomica di Berlino e svolti ed integrati da successive numerose ricerche.

Noi sappiamo come già clinicamente la sintomatologia che accompagna la comparsa della micide sia di una varietà estrema: accanto ai casi che decorrono asintomatici, noi ne conosciamo altri in cui invece la sintomatologia generale assume caratteri veramente imponenti ed allarmanti. Ma è sopratutto dai caratteri delle manifestazioni cutanee che noi traiamo il convincimento che nei sintomi, decorso e manifestazioni della forma morbosa giochi un ruolo preminente la sensibilità del soggetto verso gli allergeni fungini. Estremamente polimorfi sono infatti già macroscopicamente i caratteri delle tricofitidi: papulo-lichenoide, papulo-pustoloso, papulo-necrotico, eritemato-squamoso, bolloso, polimorfo, nodoso, eritrodermico. A queste varietà corrispondono due aspetti fondamentali istologici delle lesioni: da un lato le lesioni a carattere essudativo-vascolare, e dall'altro quelle a carattere granulomatoso.

Non sono queste le espressioni d'una diversa sensibilità e reattività dell'individuo già infetto verso un ulteriore apporto fungino? Il grado diverso dell'allergia orienta e determina nel soggetto sensibile i caratteri della reazione istogena e la reazione istogena assume aspetti diversi secondo la gamma che con infinite sfumature va dalla completa areattività cutanea, in cui la reazione è nulla, alla condizione opposta della iperreattività.

Il diverso stato allergico spiega il perche gli Autori che hanno studiato la istopatologia delle manifestazioni micidiche abbiano avuto reperti contrastanti: se noi scorriamo la letteratura troviamo ad esempio che Martinotti in tricofitidi papulo-lichenoidi descrive formazioni di tipo granulomatoso infiltrativo endo e perifollicolari, mentre all'opposto Bloch e Guth in lesioni nodulari e Falchi in lesioni di tipo papuloso e lichenoide descrivono come predominanti i fenomeni vascolari ed i fatti di diffusa infiltrazione linfocitaria e polimorfonucleare.

A spiegare la *genesi* delle micidi sono state affacciate, come è noto, tre teorie. La prima teoria vede nella micide una reazione della cute allergica verso apporti fungini di origine esogena; essa è appoggiata dai reperti di Martinotti il quale ha potuto isolare spore e miceli viventi nei letti dei tricofiziasici e da quelli di Dubois il quale ha dimostrato tali miceti vivi e virulenti anche sulla cute sana degli ammalati, ed ha la sua prova dimostrativa nella possibilità di riprodurre sperimentalmente la reazione allergica negli individui infetti con l'innesto percutaneo del micete in causa.

Con gli studi di Saeves, ma principalmente col reperto colturale positivo di miceti avuto da Sutter nelle linfoghiandole della regione affetta in un caso di *kerion* del cuoio capelluto con tricofitide, è venuta a prospettarsi una seconda teoria la quale vede invece nella linfa l'elemento veicolatore dei materiali allergenici verso la cute sensibilizzata. Ricordiamo a questo proposito le recenti osservazioni di Lourier e Reiff e di Oro: Lourier e Reiff (1932) in un caso di favo generalizzato al capo ed a gran parte della super-

ficie corporea da *Ach. schoenleini* hanno coltivato il fungo non solo dalla cute, dai capelli e dalle unghie, ma hanno potuto isolarlo anche dal sangue e dal succo delle linfoghiandole sottomascellari; Oro (1936) in un caso di tigna favosa del capillizio con adenite in corrispondenza della nuca ha avuto reperto microscopico e colturale positivo per l'*Ach. schoenleini* dal succo e dal tessuto linfoghiandolare.

La teoria che pone la via sanguigna come quella seguita dall'allergene per giungere alla cute sensibilizzata, già prospettata sulla base dei caratteri clinici dell'eruzione e successivamente dimostrata coi reperti emocolturali positivi in casi di micidi generalizzate, è quella che ha oggi il consenso di quasi tutti i dermatologi. Essa è convalidata anche dai reperti sperimentali sul dermatotropismo dei dermatofiti e dalla provocazione di micidi disseminate con reperto emocolturale positivo in animali infettati sperimentalmente.

A proposito di reperti positivi di dermatofiti nel sangue circolante di individui tricofiziasici con o senza eruzioni generalizzata di micidi, questi sono andati moltiplicandosi nel tempo. Riportiamo brevemente quelli che abbiamo potuto raccogliere dalla letteratura.

Sutter (1919—20) in un caso di tigna del suoio capelluto isola il *Tr. granulosum* (?).

Jessner (1920): tricofizia superficiale in ragazzo con tricofitide secondaria ad applicazione di raggi X; reperto emocolturale positivo per un micete tipo *Botrytis* vicino, secondo Plaut, se non identico al *Trichophyton*.

Jessner (1920): kerion tricofitico in ragazzo con tricofitide determinata da un'iniezione intradermica di tricofitina; isolamento dal sangue del *Tr. gypseum asteroides* dopo 6 ore dall'introduzione di tricofitina.

Ambrosoli (1921): tricofizia profonda con tricofitide lichenoide in un ragazzo; isolamento dal sangue del *Tr. gypseum asteroides*.

Pasini (1921): tricofizia con tricofitide; isolamento di un *Trichophyton* sp.

Jessner (1922): tricofizia della barba in adulto inoculato endovena e nel sito della lesione con tricofitina; isolamento del *Tr. gypseum asteroides* in assenza di alcuna eruzione di tricofitidi.

Arzt e Fuhs (1923): microsporia del cuoio capelluto con eruzioni diffuse secondari; emocoltura positiva pel *Micr. audouini*.

Masia (1924): kerion del cuoio capelluto senza eruzione di tricofitidi in un bambino; isolamento per emocoltura del *Tr. cerebriforme*.

Falchi (1926): kerion tricofitico del cuoio capelluto con eruzione di tricofitide eritemato-papulosa in un bambino; isolamento a due riprese del *Tr. plicatile*; una prima volta a breve distanza dalla comparsa della eruzione allergica ed una seconda volta durante una riaccensione della eruzione in seguito ad iniezioni di tricofitina.

Ambrosoli (1927): tigna favosa senza favidi; isolamento per coltura dal sangue dell'*Ach. schoenleini*.

Barbaglia (1931): tigna favosa del cuoio capelluto con favide generalizzata; isolamento positivo dal sangue per l'*Ach. schoenleini*.

Manca (1932): microsporia del capillizio con microsporide generalizzata; isolamento emocolturale positivo per il *Micr. audouini*.

Lourier e Rieff (1932): favo generalizzato senza favidi; isolamento positivo per l'*Ach. schoenleini* dal sangue così come dalle linfoghiandole (v.s.).

Artom (1933): tricofizia universale senza tricofitidi; isolamento emocolturale positivo pel *Tr. violaceum* e pel *Tr. glabrun*.

Schmidt (1933): in due casi di tricofizia isola dal sangue in entrambi il *Micr. audouini*.

Fraccari (1934): tricofizia diffusa senza tricofitidi; isolamento positivo per il *Tr. purpureum*.

Venturi (1936): kerion del cuoio capelluto con eruzioni generalizzate; isolamento positivo dal circolo sanguigno per il *Tr. persicolor* e per lo *Sporendonema epizoum* (= *Hemispora stellata*).

Ambrosoli (1927), che ha esaminato sotto questo punto di vista un vasto materiale clinico comprendente ben 1269 casi (912 tricofizie, 154 microsporie e 293 tigne favose), non ha ottenuto che due sole emocolture positive.

Dobbiamo quindi ammettere che, o la gittata dei parassiti nel sangue sia di durata molto breve e quindi sia difficile sorprenderla in atto, o che il fatto si verifichi molto di rado. Noi optiamo per quest'ultima ipotesi, perchè, ammesso che una gittata di fungo in circolo si verifichi frequentemente o costantemente, i reperti emocolturali positivi dovrebbero essere molto più numerosi di quelli che la letteratura riporta: noi poggiamo questo nostro convincimento sul fatto ormai acquisito che ci dimostra che i dermatofiti circolanti nel sangue non soggiacciono a rapida lisi per effetto dei poteri immunitari dell'ospite, ma sopravvivono anzi vivi e virulenti anche per un periodo relativamente lungo di tempo (3 giorni negli esperimenti di Fried e Segal, 12 giorni in quelli di Sulzberger).

La massima importanza ai reperti emocolturali positivi attribuiscono quegli Autori che vedono nella micide una reazione al parassita specifico giunto alla cute allergica ancor vivo e virulento per via ematica; altrettanta importanza avrebbero per questi autori i reperti colturali positivi, più fallaci d'altronde ed anch'essi estremamente rari, dalla sede della lesione allergica.

L'esperimento ha dato alla teoria patogenetica allergica una solida base. Jadassohn nel 1927 dimostra che si possono avere nella tricofizia sperimentale delle cavie reperti emocolturali positivi per elementi fungini dopo sole 1—2 ore dall'innesto cutaneo del fungo. Sulzberger (1928) ha lo stesso risultato, ma obbietta che in tali condizioni il passaggio del fungo in circolo possa esser dovuto ad un fatto puramente meccanico. Questo ultimo Autore estende notevolmente il campo delle ricerche: infetta 110 cavie con l'*Ach. quinckeanum* ed esegue a varia distanza dall'inoculazione numerosi esami emocolturali. Emocolture positive si hanno in due fasi cronologicamente diverse: una prima dopo 1 ora — 2 giorni dall'innesto del fungo sulla cute, ed una seconda dopo 10—11 giorni. In questa fase, su 34 emocolture praticate, ben 8 sono risultate positive: rispettivamente, 5 al 10° giorno ,3 all'11°, mentre al 12° e 13° giorno si è avuta una sola emocoltura positiva. Le due fasi positive sono intervallate da una fase muta compresa tra il 2° ed il 10° giorno di malattia. Sulzberger attribuisce la maggior importanza nell'insorgenza delle tricofitidi alla seconda fase, ritenendo invece che la prima sia di natura puramente meccanica e non legata alle proprietà specifiche del micete; essa nota anche che la seconda fase coincide con il massimo dell'allergia, con l'acme della lesione primaria e con l'inizio della sua riparazione per eliminazione del parassita.

Un ultimo punto sul quale poggia la dottrina ematogeno-infettiva delle tricofitidi è il *dermatotropismo dei dermatofiti*. Su questo molto si è scritto e molto si è discusso: è noto ormai che il dermatofita, inoculato per altra via che non sia quella cutanea, non determina mai lesioni degli organi interni ,ma soltanto delle lesioni cutanee, almeno quando la cute sia stata previamente lesa per scarificazione od altro trattamento analogo (Brocq-Rousseu, Urbain e Barotte; Kogoj; Smolka; Truffi G.). Contrastano invero con questa affermazione le ricerche di quegli antichi autori che ebbero a notare localizzazioni negli organi interni dei dermatofiti (Elsenberg, Bukowski, Sabrazès, Stavino); ma se queste prime osservazioni sono facilmente criticabili o per difetto di tecnica o per difetto di interpretazione, sufficientemente dimostrativo ci pare invece in proposito un caso clinico recentemente descritto da Beresina (1935). Si trattava di un bambino di 8 anni affetto da favo generalizzato e con sintomi a carico degli organi interni, venuto in seguito a morte: dalla cute, dalle unghie e da un'ulcera intestinale si potè isolare un fungo identificato come un *Ach. schoenleini*; i preparati istologici rivelarono la presenza nella milza e in altri organi di tipiche formazioni miceliari. Comunque anche questa osservazione ci dimostra la spiccata elettività che questi funghi hanno per i tessuti cornei.

Accanto a questa teoria ematogena-infettiva ve n'è un'altra affine sostenuta da quelli, e tra questi vi è l'autorevole opinione di Bloch, che pensano che la comparsa delle dermatofitidi sia legata ad un innesto sulla cute non degli elementi figurati del fungo, ma delle sue tossine veicolate dal circolo sanguigno.

Bloch fondava questo suo asserto dinostrando che nei tignosi sicuramente allergici si possono riprodurre delle reazioni diffuse a tipo di tricofitide con l'iniezione endovenosa di alte dosi di tricofitina. I sostenitori della teoria ematogeno-infettiva obbiettano a questo riguardo che l'iniezione di tricofitina non agisce in questo caso come *primum movens* dell'eruzione allergica, ma semplicemente come un fattore di riaccensione e riattivazione della lesione primaria la quale favorirebbe la gittata di spore e miceli nel circolo.

Allo stato attuale delle conoscenze noi dobbiamo ammettere che tutte le quattro teorie sopra riportate abbiano i loro dati clinici e sperimentali favorevoli. Quella che riceve i maggiori consensi degli autori e che è appoggiata da un maggior numero di elementi favorevoli è indubbiamente quella infettiva-ematogena; non per questo noi crediamo che si debba svalutare eccessivamente la teoria tossico-ematogena, nè quella che vede nell'eruzione micidica l'effetto di un impianto dall'esterno o una diffusione per via linfatica sulla cute allergica del fungo proveniente dal focus primario. La dimostrazione, data da Bloch e da altri, che le iniezioni di tricofitina possono determinare una eruzione micidica generalizzata, non perde del tutto il suo valore anche quando si obbietti con i fautori della dottrina infettivo-ematogena che l'iniezione di tricofitina non fa che determinare una riaccensione del focolaio primario creando condizioni favorevoli al passaggio dei parassiti in circolo; la particolare distribuzione e la sede che gli elementi eruttivi presentano in alcuni casi di tricofitide (eruzioni limitate, preferibilmente localizzate nelle parti scoperte, a disposizione simmetrica, reperto del micete sugli elementi eruttivi o sulla cute vicina sana) depongono per una sua origine per innesto dall'esterno, così come per la genesi linfogena parlano la distribuzione a corimbo delle eruzioni e la loro limitazione attorno al focolaio primitivo, e le recenti riprove della primitiva osservazione di Sutter che il fungo può esser veicolato per via linfatica dalle regioni affette ai distretti linfoghiandolari vicini.

Ma tutte queste teorie hanno poi il loro punto in comune in questo: che tutte le eruzioni generalizzate, clinicamente ben caratterizzate come eruzioni allergiche a distanza, hanno il loro fondamento patogenetico comune nello spiccato stato allergico cutaneo, il quale è elemento indispensabile per la loro insorgenza. Altrettanto non si avvera il fatto opposto, che in conseguenza di un impianto su cute allergica di fungo veicolato col circolo sanguigno si debba necessariamente determinare sempre una eruzione di tricofitidi: si tratta in questi casi di vere forme setticemiche clinicamente rilevabili soltanto a mezzo di una emocoltura. Questi casi sono veramente di ardua risoluzione, nè a questi quesiti è possibile dare una risposta soddisfacente in base a quanto ci è offerto in proposito dalla letteratura.

Un altro fatto acquisito in campo di dermatofitidi e sul quale noi abbiamo particolarmente cercato di attrarre l'attenzione del lettore nello scolgimento di questo capitolo, sta in questo: che lo stato allergico, in funzione del suo vario grado e delle sue multiformi espressioni, orienta indubbiamente la manifestazione cutanea, sia come aspetto clinico che come immagine anatomo-istologica. Le ricerche finora compiute in questo campo non sono certo tali da permetterci uno schema conclusivo soddisfacente che possa andare esente da critiche: ci basti di aver segnalato il singolare interesse di ricerche istituite direttamente allo scopo e le utili nozioni che esse potrebbero darci per poter creare su solida base una dottrina sugli „equivalenti morfologici dell'allergia da dermatofiti".

L'epidermofitosi dei piedi con epidermofitidi delle mani

E'da tempo nota col nome di epidermofizia dei piedi una particolare affezione micosica delle estremità inferiori localizzata con predilezione negli spazi interdigitali; recenti studi di autori americani hanno dimostrato, come abbiamo già avuto occasione di dire, la grande frequenza e la grande diffusibilità di questa infezione, specialmente negli ambienti affollati, come i collegi universitari, là dove sono numerose le condizioni epidemiologiche favorevoli.

Dopo le classiche ricerche della KAUFMANN-WOLF si sa anche che l'agente più di frequente di questa forma morbosa è l'*Epidermophyton interdigitale*; questo non esclude però che anche altri dermatofiti, quali i *Trichophyton* ed i *Microsporon*, possano in qualche caso essere isolati. Ricordiamo che HRUSZEK (1935) su 69 casi di epidermofizia delle estremità ha isolato 33 volte l'*Epidermophyton* di KAUFMANN-WOLF, 24 volte dei lieviti e nei rimanenti casi dei *Trichophyton* e dei *Cephalosporium*. HRUSZEK considera globalmente tutte le affezioni tignose dei piedi e delle mani, senza tener conto del fattore eziologico; la maggior parte degli autori invece tiene distinte le forme vere di epidermofizia, le quali avrebbero il loro agente specifico in un dermatofita, dalla altrettanto frequente e ben caratterizzata „erosio interdigitalis blastomycetica" nella quale invece l'agente specifico sarebbe un lievito, e più frequentemente un lievito asporigeno del gruppo delle *Torulopsidaceae*.

VON GRAFFENRIED in Germania e ZINGALE in Italia si sono interessati della comune epidermofizia dei piedi, fissandone le fondamentali manifestazioni cliniche e le principali espressioni biologiche. VON GRAFFENRIED in tutti i pazienti di sua osservazione ha notato l'esistenza di uno spiccato stato allergico cutaneo, non ostante la superficialità e la limitazione delle lesioni; e con particolari artifici, a dimostrare il vero ruolo patogeno dell'*Epidermophyton*, ha riprodotto sperimentalmente nell'uomo delle lesioni perfettamente sovrapponibili a quelle epidermofitiche spontanee. A convalidare lo spiccato stato allergico cutaneo che si ha negli ammalati di epidermofitosi, RUETE e SCHOLZ (1934) hanno riportato alcuni dati statistici; essi scrivono che in ogni caso di epidermofizia la prova intracutanea con tricofitina è positiva e che anche la reazione all'epidermofitina è positiva nel 100% dei casi.

Ma quello che più interessa per il nostro studio è la questione riguardante la natura di alcune particolari manifestazioni che talora si possono osservare nei distretti cutanei delle mani in coincidenza con un'epidermofitosi dei piedi. Queste manifestazioni dal punto di vista clinico rivestono caratteri molto eterogenei: si parla dai clinici di lesioni disidrosiche, di *dyshydrosis palmellosa sicca*, di lesioni eczematoidi, ipercheratosiche, squamose etc.

Su questa sindrome, rappresentata da lesioni epidermofiziasiche dei piedi associate a lesioni delle estremità superiori, molto si è scritto: la questione dei rapporti tra le due manifestazioni è lungi ancora dall'esser risolta, per cui riteniamo opportuno di soffermarci su di essa, riferendo succintamente su quanto altri ha già scritto. Questo studio è interessante per noi dato che, come è noto, molti sono gli Autori che sostengono la natura allergica delle manifestazioni cutanee secondarie delle mani e che definiscono quindi la sindrome come una „epidermofitosi dei piedi con epidermofitidi delle mani".

Alcuni Autori attribuiscono a SCHRAMEK (1916) ed a VON GRAFFENRIED (1918) il merito di aver per i primi segnalato questa sindrome epidermofitica; in verità anche altri clinici prima di loro già avevano segnalato diversi casi di lesioni micosiche dei piedi associate secondariamente a lesioni sterili delle mani.

Si deve pur riconoscere che, anche dopo le fondamentali ricerche di WILLIAMS e della

scuola di Bloch sull'argomento, questa sindrome sia andata spesso misconosciuta: ricordiamo che Mitchell nel 1929 riferiva in un Congresso di dermatologi americani su alcuni casi di dermatosi apparentamente micosiche ma sterili agli esami colturali senza accennare in alcun modo alla dottrina dell'epidermofitide; e che giustamente Bloch nella successiva discussione osservava che alcuni dei casi descritti avevano caratteri che molto si avvicinavano a quelli del classico epidermofitide o tricofitide a distanza, ed anche Williams faceva eco alle osservazioni dell'illustre dermatologo.

Ma il merito principale di aver identificato e studiato nel suo intimo significato la sindrome va a Williams il quale già dal 1927, sulla base della dimostrata secondarietà e sterilità delle lesioni delle mani e sui loro caratteri di comparsa, simmetria e risoluzione ecc., pensava che le lesioni delle mani nei portatori di una epidermofitosi dei piedi fossero da considerarsi come epidermofitidi da azione tossica a distanza del fungo o dal fungo stesso „in toto" sulla cute allergica.

La scuola di Bloch ha ripreso ed elaborato questa dottrina; con Jadassohn e Pëck, che ebbero a condurre accurati studi micologici e sperimentali su un numero non indifferente di casi e che hanno veramente fondato la nuova dottrina allergica di queste lesioni, ormai gran parte degli Autori sono concordi nel ritenere che le affezioni di natura micosica, e in particolare l'epidermofizia dei piedi e della mani, non siano da considerarsi come semplici malattie locali, ma che debbano invece esser considerate come focolai dai quali avviene costantemente l'assorbimento nell'organismo di prodotti specifici, siano essi le tossine o gli stessi elementi figurati del fungo, tale da determinare in particolari casi, dei quali siamo in gran parte all'oscuro, delle manifestazioni a distanza di natura allergica.

Alla stessa conclusione giungeva Cremer nel 1933: con lo studio di 75 pazienti con epidermofitosi dei piedi e delle mani osservati nella clinica dermatologica di Amsterdam, questo autore ha confermato le vedute di Jadassohn e Pëck sulla natura allergica seconda delle lesioni disidrosiche delle mani.

Analogamente concludevano Wise e Wolf (1936) negli Stati Uniti d'America quando affermavano che nella maggior parte di eruzioni vescicolose delle mani negli adulti è dimostrabile l'esistenza di un „focus" micosico dei piedi e che tali lesioni seconde siano da interpretare, alla stregua delle tricofitidi, come epidermofitidi.

Tali anche le conclusioni che dai loro studi hanno derivato Strikler, Ozeller e Zaletel (1932) e Ruete e Scholz (1934).

Diversi sono i criteri che gli autori considerano validi per affermare la natura allergica delle epidermofitidi. In primo luogo la loro natura di eruzioni seconde; questo è un fatto che è documentato dalla osservazione clinica corrente. In secondo luogo i caratteri clinici dell'eruzione: rapidità e contemporaneità di comparsa di tutte le lesioni, simmetria etc.; questo criterio però non ha un valore assoluto. I criteri più importanti sono quelli che riportiamo ora.

Lo *spiccato stato allergico cutaneo* rivelabile nel paziente con le prove intradermiche specifiche; abbiamo già ricordato alcune osservazioni in proposito; citiamo ancora che Jadassohn e Pëck (1929), nei 24 casi di epidermofitidi descritti nella loro prima memoria, non hanno avuto un solo risultato negativo o dubbio, e che in diversi casi hanno osservato anzi evidenti reazioni focali alle mani come pure rialzi termici, malessere generale e reazione linfatica; citiamo le considerazioni analoghe di Walthard ed i risultati consimili avuti da Sulzberger e Lewis (1930) con l'uso della prova di contatto da loro proposta.

La *sterilità delle lesioni seconde delle mani*; un fatto che era già stato notato da antichi ricercatori e che Jadassohn e Pëck hanno accuratamente controllato nei 47 casi di loro osservazione: Pëck (1930) solo in un caso su 23 ha reperto colturale positivo dalle mani,

mentre dai piedi ha sempre risultato positivo, e più di frequente per l'*Epidermophyton* di Kaufmann-Wolf (15 casi positivi su 23).

I *reperti colturali positivi dal sangue circolante*; riportiamo l'isolamento dell'*Epidermophyton interdigitale* avuto da Pëck (1929) in seguito ad un'iniezione di tricofitina, dal sangue di un paziente con epidermofitosi dei piedi ed epidermofitide disidrosica delle mani; il reperto positivo di Pellizzaro su 700 campioni di sangue in esame; i tre reperti positivi che Strikler, Ozeller e Zaletel, a insaputa del reperto di Pëck, hanno avuto nella clinica dermatologica di Filadelfia su 290 colture di sangue: in un caso si trattava di una epidermofitosi dei piedi, da cui venne isolato il fungo, con epidermofitide delle mani sterile agli esami micoscopici (reperto emocolturale positivo per il *Tr. gypseum*); il secondo caso era analogo al primo nei riguardi delle sue caratteristiche cliniche, con la differenza che la eruzione epidermofitica era insorta al braccio anzichè alle mani (reperto emocolturale positivo per il *Micr. radians-concentricum*), in un terzo caso infine con epidermofitosi dei piedi e senza epidermofitidi si è potuto isolare dal sangue un ceppo di *Tr. cerebriforme*.

Riproduzione sperimentale della sindrome; Pëck (1930) riproduce il quadro clinico completo della malattia — epidermofitosi dei piedi sequita a 24 giorni di distanza da un'eruzione diffusa di epidermofitidi alle mani — inoculando in un soggetto sano e tricofitino-negativo l'*Epidermophyton* di Kaufmann-Wolf. Egli nota anche che la eruzione allergica delle mani può seguire ad una reazione tricofitinica. Ricordiamo anche a questo proposito che Bloch nei pazienti di disidrosi delle mani e di epidermofitosi dei piedi ha notato una netta reazione focale con infiammazione delle lesioni delle mani al seguito di iniezioni di tricofitina e che Da Fonseca (1934) ha potuto osservare una tipica eruzione disidrosica sterile delle mani in un paziente affetto di epidermofitosi dei piedi in seguito alla iniezione di une vaccino micosico.

Un ultimo criterio chiamato in causa dai sostenitori della natura allergica delle lesioni seconde delle mani è quello della completa regressione e guarigione di queste lesioni seconde quando si attui un trattamento adatto locale della lesione epidermofitica primaria; la natura allergica delle lesioni seconde è pure avvalorata dalla guarigione di tutta la sindrome a mezzo di un trattamento desensibilizzante specifico [1]).

Questi sono gli elementi fondamentali sui quali poggia la dottrina che vede nelle eruzioni disidrosiche delle mani una risposta allergica a distanza di un focolaio di epidermofizia dei piedi. Le ricerche che si son venute attuando nel tempo su questo argomento hanno contribuito ad estendere e completare questo concetto, liberandolo dallo schematismo che ad esso avevano posto i primi recercatori.

Già Pëck aveva osservato un caso in cui il focolaio primario era localizzato in una mano ed associato ad un'eruzione di epidermofitidi dell'altra mano e dei piedi; e un caso in cui l'eruzione allergica delle mani si era accompagnata ad analoga eruzione generalizzata. Così anche Highman (1930) cita un caso in cui, a detta dell'Autore, il focolaio pri-

[1]) Di questo trattamento desensibilizzante si son fatti promotori Sulzberger e collaboratori, Van Dick, Kingsbury, Throne e Myers, i quali riportano di aver ottenuto completa guarigione in una percentuale molto alta di questi pazienti a mezzo di ripetute iniezioni intradermiche di estratti di funghi specifici o paraspecifici. Come Sulzberger e Wise hanno documentato, in alcuni casi però la sindrome persiste anche quando al seguito del trattamento la cute ha perso la sua ipersensibilità ai prodotti fungini. Come si è già detto in altra sede. Kerr, Pascher e Sulzberger han dimostrato che in questi casi di epidermofitosi con epidermofitidi, si tratta in realtà di moniliasi cutanea con monilidi, capaci di guarire con adatto trattamento desensibilizzante a mezzo di estratti di lieviti anzichè di dermatofiti.

mario non era nei piedi, ma nella mano stessa: si trattava di una donna che da 3 anni soffriva di eruzioni eczematose generalizzate, nella quale la dermatosi si era venuta successivamente localizzando sulle mani assumendo l'aspetto disidrosico; le ricerche colturali han permesso di isolare solo da una di queste lesioni il fungo di Kaufmann-Wolf, mentre dalle altre il reperto è stato sempre negativo. Così i casi di epidermofitide generalizzato riportati da Matras; ed i casi di epidermofizia atipica sui quali il medesimo Autore si è soffermato in un lavoro particolare: in un caso accanto ad una micosi disidrosiforme delle mani e dei piedi esistevano al tronco ed alle estremità dei focolai multipli rivestenti l'aspetto tipico dell'eczema marginato e in al tri 2 casi un'epidermofizia inguinale atipica si era associata con lesioni esantematiche a tipo di *herpes tonsurans*.

Sulla patogenesi degli epidermofitidi delle mani, ammessa la loro natura allergica, alla stregua dei risultati emocolturali positivi citati, si ritiene dai più che essi siano da interpretare, analogamente alle tricofitidi, come risposte allergiche cutanee all'apporto per mezzo del circolo sanguigno di elementi figurati del fungo. Williams invece pensava che si trattasse di un'azione associata del fungo vivente e delle sue tossine, veicolate del circolo sanguigno; e Jadassohn riteneva anche che in alcuni casi si trattasse d'un innesto dall'esterno del fungo sulla cute allergica.

Molti quesiti pratici si son venuti pure affacciando; in primo luogo la necessità di un metodo di laboratorio di accertamento sicuro come ausilio nella diagnosi di queste forme morbose, l'opportunità di ricerche sierologiche su questi pazienti, ed in particolar modo della prova di fissazione del complemento, ed infine, corollario pratico della massima importanza, l'opportunità di ricorrere ad una terapia desensibilizzante specifica, particolarmente nei casi di epidermofitosi cronica e ricorrente, che sono anche quelli di più comune osservazione.

Ma non son mancate le critiche alla brillante concezione allergica degli epidermofitidi delle mani, e, punto per punto, quasi tutte le argomentazioni addotte dai sostenitori di questa dottrina sono state poste sotto una severa critica. Lo stesso Williams che è stato uno dei suoi promotori ha obbiettato nel 1933 che molti casi diagnosticati come epidermofitidi delle mani siano in realtà da considerarsi come semplici casi di dermatite da sostanze irritanti esogene e che solo un piccolo numero di casi sia da interpretarsi come reazione allergica a distanza.

Anche Tolmach e Traub nello stesso anno hanno fatto notare come si sia abusato alquanto nel porre la diagnosi di epidermofitide: essi hanno presentato 7 casi di apparente epidermofitosi con epidermofitide in pazienti che non reagivano affatto alle iniezioni intradermiche di tricofitina, e questa discrepanza, secondo gli Autori, costituisce un criterio cardinale per contraddire alla diagnosi di epidermofitide.

Anche la scuola dermatologica di Milano è poco favorevole alla concezione allergica delle lesioni delle mani, in base ai frequenti risultati colturali positivi che si possono avere da queste quando si proceda con ripetuti ed accurati esami. Chiale ha riportato in proposito un'osservazione convincente: in questo caso l'eruzione disidrosica delle mani è insorta secondariamente alla lesione epidermofitica dei piedi, eppure l'isolamento colturale del fungo è stato positivo; negativa è risultata sul paziente la prova di fissazione del complemento e la prova di Jessner-Hoffman, positiva invece la prova allergica intradermica ed anche sufficientemente specifica.

Il criterio della sterilità delle lesioni seconde che è sostenuto come elemento di primo ordine per ammettere la natura allergica di queste appare in verità, in base alle osservazioni antiche e recenti, come uno dei più precari.

Ed infatti Sicoli, fin dal 1924, su una serie di 113 casi di disidrosi palmare, riporta che in 47 ha avuto reperto positivo per miceti; Mitchell e Ormsby su 65 casi di disidrosi delle mani e dei piedi hanno avuto reperto positivo in tutti; Darier su 25 casi ha avuto reperto positivo in 17; Griff e Itkin (1930) su 90 casi esaminati microscopicamente hanno avuto reperto di funghi in 79 e su 27 esaminati colturalmente in 25. Constatazioni analoghe ha fato anche Weidman, il quale ha proceduto a isolare dalle lesioni disidrosiche il fungo con particolari procedimenti tecnici, ed anche Matras e Brockema i quali trovavano quasi costantemente presenti dei funghi nelle lesioni delle mani. L'eventualità d'un reperto colturale positivo dalle lesioni disidrosiche delle mani è considerata anche dallo stesso Jadassohn, il quale a spiegazione di questi casi ha avanzato l'ipotesi che qui si tratti di un innesto di fungo dall'esterno sulla cute previamente sensibilizzata dalle tossine provenienti dal focolaio micosico primitivo.

Ma le obbiezioni principali vengono da Matras e da Scholtz che hanno con studi accurati criticato severamente molti dei principi già enunciati da Jadassohn e Pëck e successivamente estesi dagli altri ricercatori.

Matras, in base alle numerose osservazioni che ha potuto fare nella clinica di Vienna, obbietta che il reperto fungino nelle lesioni delle mani non è poi molto raro e che le reazioni alla tricofitina nei pazienti con sindrome epidermofitica hanno spesso risultato negativo [1]). Specie in questi ultimi casi l'Autore ritiene giustificato di considerare le lesioni disidrosiche delle mani come di origine esogena, come si fa per quelle dei piedi. Solo per le forme generalizzate, delle quali egli descrive 3 casi classici, ritiene che si tratti di affezioni analoghe alle tricofitidi insorgenti per innesto su cute allergica di elementi fungini o delle loro tossine veicolate col circolo sanguigno, e per queste sole egli riserba il termine di epidermofitide. La diagnosi di queste forme, secondo Matras, si dovrebbe porre o in base ad una coltura positiva dal sangue, il che invero riesce ben difficilmente, o in base ad una reazione positiva alla tricofitina. Quest'ultimo elemento è stato scartato in un secondo tempo dallo stesso autore sulla base di 2 casi di epidermofitidi generalizzate disidrosiformi, nei quali, non ostante tutti i caratteri dell'eruzione parlassero per la loro natura di focolai allergici a distanza, la tricofitino-reazione ha avuto inspiegabilmente risultato negativo.

Scholtz (1932) analizza punto per punto tutti gli elementi che i sostenitori della teoria allergica hanno addotto a sostegno della loro ipotesi. L'autore si sofferma sul valore del „test" tricofitinico; egli sottopone alla prova allergica soggetti con epidermofizia (7 casi di sole lesioni disidrosiche delle mani, 4 casi di lesioni associate delle mani e dei piedi, 4 casi di infezione dell'inguine e dei piedi, 7 dei piedi soltanto e infine 1 caso di epi-

[1]) Questa discrepanza è stata pure notata da Kerr, Pascher e Sulzberger (1934), i quali però non si sono limitati a riferire il fatto, ma in qualche modo hanno cercato di darne una spiegazione. Essi hanno trovato che la maggior parte dei pazienti con epidermofitosi dei piedi ed epidermofitidi delle mani danno reazioni allergiche molto spiccate a contatto degli estratti di *Mycotorula albicans* (oidiomicina o levurina), che alcuni di questi danno solo reazione di fronte alla oidiomicina e non alla tricofitina o epidermofitina, e che questi ultimi beneficiano solo d'un trattamento desensibilizzante con l'oidiomicina specifica. Di 12 casi considerati ,che clinicamente avevano i caratteri della sindrome epidermofitica, nessuno reagiva di fronte alla sola tricofitina, 8 reagivano ai due allergeni, tricofitina ed oidiomicina, e 4 reagivano soltanto a contatto della oidiomicina. In base a queste osservazioni, dal lato pratico gli Autori consigliano di fare su questi ammalati un trattamento desensibilizzante combinato, associando le iniezioni intradermiche di tricofitina con quelle di oidiomicina (levurina) e portano statistiche molto convincenti al riguardo.

dermofizia dell'ascella) e soggetti sani di controllo col risultato di 24 reazioni positive e 4 negative. Un punto sul quale particolarmente si sofferma Scholtz è questo: che morfologicamente e clinicamente i cosidetti epidermofitidi differiscono notevolmente dagli altri „idi". Questi ultimi infatti non assumono mai il tipo disidrosico e squamoso caratteristico delle lesioni epidermofitiche a distanza, e hanno come caratteri loro precipui l'acuzie nella comparsa, la diffusione ad ampi distretti cutanei, la rapida risoluzione; i cosidetti epidermofitidi hanno invece caratteristiche cliniche opposte: rassomigliano in tutto alla lesione primaria, sono a decorso cronico ed hanno tendenza ad estendersi anzichè a risolversi in breve tempo. L'ipotesi della natura allergica degli epidermofitidi e l'ipotesi del fungo veicolato in circolo urtano poi col fatto che nell'epidermofizia la lesione è sempre estremamente superficiale e molto limitata, mentre nelle tricofizie, in cui tale fatto ha avuto la più chiara dimostrazione, la lesione è sempre profonda e suppurante. In conclusione Scholtz pensa che sia esatto ritenere come primaria la lesione dei piedi, per il fatto che questi sono l'usuale e più favorevole terreno d'attecchimento del fungo, ma per le lesioni seconde delle mani egli è d'avviso che non sia necessario invocare un trasporto ematogeno del fungo verso la cute allergica, ma che basti pensare piuttosto ad un fatto di diretta autoinocu lazione, dovuto ai frequenti contatti che le mani hanno con i piedi infetti.

Un altro fatto che urta particolarmente contro la classica interpretazione allergica degli epidermofitidi è l'esistenza d'una particolare forma morbosa, il *pompholix* di Tilbury Fox, una vera disidrosi sistemica sulla cui eziologia ancora si discute. Le teorie eziologiche prospettate per questa affezione si possono così riassumere: teoria della disidrosi di Fox o della ritenzione sudorale; teoria nervosa di Hutchinson; teoria della irritazione esogena, e della irritazione endogena (ingestione di acido salicilico), teoria infettiva, quella micosica locale (Darier, Kaufman-Wolf), ed infine la teoria che vede nella eruzione una manifestazione allergica a distanza d'un „focus" primario e che quindi considera l'eruzione alla stregua delle epidermofitidi. Stanno in appoggio a quest'ultima concezione le osservazioni di Fuij, di MacLachlan e Brown e di Muende.

Fuij (1931) su 240 casi di *pompholix* dei piedi e delle mani ha isolato 27 volte il *Tr. purpureum*, 11 volte il *Tr. interdigitale* e 1 sola volta il *Tr. glabrum*; egli asserisce che nelle lesioni dei piedi il fungo si comporta sempre come parassita, mentre nelle mani le lesioni sono sempre semiparassitarie e semiidiopatiche.

MacLachlan e Brown (1934) dallo studio istologico di 128 casi concludono che il *cheiropompholix* non rappresenta una malattia „sui generis", ma una forma di reazione cutanea verso cause assai svariate, ora agenti singolarmente ora invece associate. L'infezione da funghi ha per gli autori ben poca importanza; su 35 casi presi in esame solo in 3 si è avuto un reperto positivo nelle eruzioni dei piedi ed in 1 in quelle delle mani.

Muende (1934) afferma di non aver mai isolato nella sua lunga esperienza clinica in casi di *cheiropompholix* bilaterali dei miceti da differenti vescicole delle due mani, che quando un fungo fu possibile isolare questo era sempre indovato e localizzato in una zona circoscritta e che in tali casi si poteva accertare anamnesticamente che l'inizio della forma morbosa si era avuto in quel tratto di cute al quale dopo circa una settimana era succeduta l'eruzione generalizzata. In questi casi, ed a detta dell'Autore essi raggiungerebbero la percentuale del 50%, esiste il „focus" micosico primario cui succede la eruzione vescicolare allergica generalizzata. Nel 90% di questi soggetti il „focus" è situato a livello dei piedi, nei rimanenti l'affezione micosica primaria è invece situata alle dita o al dorso della mano o degli avambracci. E'caratteristica di questi ammalati la spiccata reattività alla tricofitina. Per il restante 10% di *cheiropompholix* l'Autore invoca altri fattori eziologici che non siano la infezione fungina diretta o a distanza.

Non ci soffermeremo oltre su questo interessante capitolo perchè una conclusione sufficiente, almeno allo stato attuale delle conoscenze, non ci è possibile. E se infatti molti sono i fattori che militano in favore dei sostenitori della teoria allergica della sindrome, non ci paiono trascurabili ed infondate le critiche che a questi sono state rivolte. Rimane quindi ancora aperto, sia per il clinico che per il biologo, questo importante problema: importante non solo per i quesiti teorici che ad esso si riconnettono, ma anche per i problemi strettamente pratici, date le segnalazioni che, specie in America, si sono fatte sulla enorme diffusibilità e sulla notevole frequenza delle forme epidermofitiche delle estremità.

Considerazioni generali

Non ostante la notevole congerie di lavori che nel tempo si sono venuti raccogliendo sull'allergia e sull'immunità da dermatofiti e non ostante le ricerche dirette in ogni senso per approfondirne lo studio, coglierne le principali manifestazioni, rilevarne i caratteri e sondarne il più possibile l'intimo significato, noi non possiamo ancora dire allo stato attuale di esser giunti a conoscere appieno l'intima essenza di questi fenomeni.

Uno dei problemi che più lungamente è stato discusso concerne la questione della genesi dell'allergia: si discute se qui si tratti di un fenomeno puramente *istogeno* o se ad esso prenda parte maggiore o minore un fattore *umorale*.

L'inizio della discussione risale al 1908, anno in cui Bloch faceva quel memorabile esperimento che, secondo questo Autore, doveva ritenersi valido per ammettere una genesi esclusivamente istogena dell'allergia da dermatofiti. Bloch trapiantava la cute allergica di un tricofiziasico su una piaga varicosa di un individuo tricofitino-negativo e inoculando in questo individuo la tricofitina a distanza del trapianto, determinava nel trapianto stesso una netta reazione allergica. Bloch partiva da questa osservazione per affermare che il fenomeno allergico non necessita affatto per prodursi d'un fattore umorale; l'allergia è quindi per Bloch di origine esclusivamente istogena [1]).

In seguito però alcune osservazioni sono venute ad ampliare il campo degli studi ed a dimostrare in modo indubbio che nel fenomeno allergico prende parte non trascurabile anche un fattore umorale. Questo fatto era già stato implicitamente ammesso da Amberg fin dal 1910: Amberg riteneva infatti che la reazione alla tricofitina fosse dovuta ad un contatto degli anticorpi specifici presenti in circolo con l'allergene introdotto o applicato sulla cute, contatto che si attuerebbe pel diffondersi dell'allergene dal punto di applicazione agli spazi vasali circostanti; e sarà ammesso da quegli altri Autori che riterranno fattore indispensabile pel prodursi di uno stato allergico il passagio in circolo degli elementi figurati del fungo o comunque dei suoi prodotti specifici.

La concezione che tende a valorizzare il fattore umorale nella genesi dell'allergia da dermatofiti poggia su diversi dati clinici e sperimentali.

1) *Le modificazioni umorali svelabili nei sieri dei dermatofiziasici con le prove sierologiche e la presenza di immuncorpi specifici nei sieri degli ammalati.*

---

[1]) Uno dei punti ritenuti più dimostrativi dai sostenitori della teoria istogena della allergia da dermatofiti consiste in questo: che l'allergia cutanea del dermatofiziasico si manifesta sempre più intensa man mano che si procede dalle zone cutanee lontane a quelle vicine al focolaio morboso (Pedersen, 1917). Questo fatto invero è stato contraddetto da molti ricercatori ed anche recentemente da Sulzberger la quale, in collaborazione con altri, ha trovato, a mezzo del *contacttest*, che non vi sono differenze di grado nell'allergia delle diverse zone cutanee, siano esse vicine o lontane dal focolaio di dermatofizia.

2) *Il trasporto passivo dell'allergia da individuo tricofiziasico a soggetto sano con la prova di* Prausnitz-Kuestner.

3) *La trasmissibilità dell'allergia per eredità e per allattamento.*

4) *Il fatto che l'insorgenza dello stato allergico si ha contemporaneamente al passaggio in circolo del fungo proveniente dal focolaio della lesione primaria.*

Consideriamo partitamente questi quattro punti.

Sulle modificazioni sierologiche dei tricofiziasici ci siamo già soffermati nell'apposito capitolo; ci preme qui di ricordare soltanto che nei riguardi dei rapporti tra modificazioni sierologiche e stato allergico vi è chi (Blumenthal e Haupt) ha trovato un parallelismo perfetto tra intensità delle reazioni cutanee allergiche e tasso di anticorpi nel siero, mentre altri Autori più recenti (Engwer, Foldvàri) negano che un tale parallelismo esista. Ricordiamo anche le fondamentali esperienze cliniche e sperimentali, sulle quali già altrove ci siamo soffermati, di Jessner e Hoffman (1923) e di Ayres e Anderson (1934): sono queste le documentazioni migliori del fatto che gli stati allergici pronunciati si accompagnano alla presenza di immuncorpi specifici nei sieri.

Un trasporto dell'allergia alla Prausnitz-Küstner è stato dimostrato nella tricofizia da diversi Autori (Sulzberger e Kerr, etc.); altri, d'altro canto, hanno fallito nella prova. Lehner e Rajka (1930) pensano che i risultati negativi siano dovuti all'avere i i ricercatori fatto i loro esperimenti su individui poco adatti o all'aver sperimentato su casi di tricofizia superficiale in cui gli stati allergici, come a tutti è noto, sono in genere poco spiccati. Lehner e Rajka consigliano anche di usare metodi diversi per poter dimostrare l'esistenza di un trasporto passivo dell'allergia e cioè, accanto alla classica prova di P.-K., un loro metodo particolare consistente nell'iniettare il siero dell'individuo allergico in esame non nella cute umana, ma nell'orecchio del coniglio, nel quale viene successivamente applicata la sostanza allergizzante previa scarificazione. In tal modo essi affermano che le percentuali di risultati positivi nelle tricofizie profonde salgono a valori molto alti.

Sulla trasmissibilità dell'allergia da dermatofiti per eredità e per allattamento molto si è scritto in passato, ma la questione non è stata ancora risolta, La questione d'altro canto riveste un notevole interesse nei riguardi del problema della genesi dell'allergia; perchè, dimostrato un trasporto passivo dell'allergia dalla madre al feto, trasporto che evidentemente non si può fare se non per via umorale, noi verremmo a disporre di un elemento valido per coloro che ammettono l'esistenza di un fattore umorale nella genesi del fenomeno. La maggior parte delle ricerche sulla trasmissibilità dell'allergia sono state fatte in campo sperimentale; solo Kusonoki ha fatto anche ricerche cliniche. Ricordiamo che nelle malattie da virus e nelle malattie batteriche si è giunti alla conclusione che, se in qualche caso avviene una trasmissione transplacentare dell'immunità e dell'allergia dalla madre al feto, questa è sempre assai limitata, di tipo passivo e si mantiene nei figli solo nel primo periodo della vita extrauterina. Sulla trasmissibilità dell'allergia e dell'immunità da dermatofiti Lombardo già dal 1911 osservava che l'allergia non si trasmette dalla madre al figlio, nè per via placentare, nè per allattamento e che, come un'assoluta immunità non si manifesta nelle madri, così essa manca del tutto anche nei figli delle madri ammalate di tricofizia. Venivano in seguito le conferme di questo modo di vedere da parte del Tomasczewski (1911) che faceva alcuni esperimenti in proposito con l'*Ach. quinckeanum*, e i risultati contrastanti di Kusonoki (1912). Questi infatti trovava che nei figli di tricofiziasici si ha una netta immunità e metteva questa immunità in conto o di una trasmissione diretta ovulare o paterna, oppure in conto di una reazione attiva o passiva del feto agli antigeni circolanti nel sangue materno. Lombardo riprendeva nel 1913 la ques-

tione e con una serie di accurati esperimenti corredati dai relativi controlli, e mettendosi anche nelle identiche condizioni sperimentali del Kusonoki, giungeva a risultati del tutto opposti. Per Lombardo quindi, e questa era anche l'autorevole opinione di Bloch, una transmissione dell'allergia dalle madri tricofiziasiche si figli non avviene mai neppure in debole grado, nè per transmissione ovulare o transplacentare, nè per allattamento. Le ricerche che Martenstein nel 1922 ha fatto in questo campo per cercare di addivenire ad una conclusione definitiva hanno portato ai seguenti risultati. Martenstein esamina se i nati delle cavie che durante la gravidanza avevano superato un'infezione da *Ach. quinckeanum* presentassero nel comportamento della loro epidermide e del loro siero sanguigno delle modificazioni interpretabili alla stregua di mutamenti allergici verso l'antigene fungino specifico. Ma si è visto che i nati da madri dermatofiziasiche *non* si comportano diversamente dell'animale normale. L'allergia quindi acquisita dall'organismo materno in seguito all'infezione non viene trasmessa per via placentarè ai figli.

L'ultimo punto che da alcuni Autori è ritenuto valido per far ammettere una partecipazione del fattore umorale nella genesi dell'allergia e dell'immunità da dermatofiti è, come è stato detto, la dimostrazione del fatto che uno stato allergico si stabilisce solo quando il fungo viene a contatto del circolo sanguigno e, per mezzo di questo, con tutti i tessuti dell'organismo provocandone una sensibilizzazione. Ora, secondo le ricerche sperimentali di Sulzberger, il fatto di un passaggio in circolo di elementi fungini vivi e virulenti parrebbe verificarsi tra il 10° e il 13° giorno di malattia. Martenstein osservava che l'immunità delle cavie susseguente ad una inoculazione del fungo si manifesta anche quando, subito dopo l'inoculazione, si proceda ad escidere l'area di cute sulla quale questa è stata fatta; Jadassohn, il quale ha potuto coltivare il fungo dal circolo delle cavie inoculate subito dopo l'inoculazione, ha messo in conto di questo fenomeno il fatto osservato da Martenstein. Come prove di una componente umorale nella genesi dell'allergia da dermatofiti alcuni adducono anche i risultati delle ricerche che Saeves, Kogoj, Fried e Segal ed altri numerosi Autori hanno fatto sul dermatotropismo dei dermatofiti.

Altri ricercatori, per dimostrare l'intervento di un fattore umorale nell'allergia e nell'immunità da dermatofiti, hanno fatto alcune ricerche riallacciandosi a quanto già da tempo Löwenstein e Pickert avevano affermato per la tubercolosi ed a quanto successivamente altri Autori erano venuti affermando per altre forme morbose. Pickert e Löwenstein avevano dimostrato l'esistenza nei sieri allergici dei tubercolosi di alcune sostanze capaci di rinforzare o di indebolire le reazioni allergiche nell'individuo sensibilizzato ed avevano denominato queste sostanze col nome rispettivo di *procutine* ed *anticutine*. Pickert e Löwenstein hanno infatti scoperto che il siero di tubercolosi i quali reagiscono debolmente o negativamente alla tubercolina (anergici positivi) contiene delle sostanze indebolenti la azione cutireattiva di questo allergene (anticutine); ciò è dimostrato dal fatto che l'iniezione intradermica d'una mescolanza di siero tubercoloso più tubercolina eseguita su di un altro soggetto allergico verso la tubercolina dà una reazione minore di quella provocata dalla stessa dose di allergene più siero normale. Si è venuto poi dimostrando che nel siero di ammalati di tubercolosi anergici positivi esistono anche sostanze che anzichè indebolire rinforzano la azione della tubercolina, sostanze che sono state denominate col nome di *procutine*. Questi reperti d'altronde non furono in gran parte confermati e si è venuto dimostrando che anticutine esistono anche nei sieri normali e, seppure in minima percentuale, anche le procutine. Queste sostanze non avrebbero quindi alcun valore nè diagnostico nè specifico.

Nella tricofizia l'azione del siero sulla tricofitina è stata studiata da diversi Autori. Sutter (1917) ha trovato che il siero tricofitico, così come il siero normale, non influen

zano la reazione. Engwer (1922), che del fenomeno ha fatto uno studio accurato, è giunto a dimostrare che esistono sieri indebolenti, sieri che non hanno alcuna azione e sieri che invece aumentano la reazione tricofitinica. Su 21 sieri di tricofiziasici presi in esame, 4 hanno indebolito la reazione (2 in modo netto, 2 in modo debole e parziale ma ancora riconoscibile), 16 non hanno mostrato alcuna azione ed 1 siero ha per contro aumentato le reazioni tricofitiniche. Martenstein (1923) ha sperimentato sulle cavie ed è giunto a risultati analoghi; egli ha prelevato da animali infettati con *Ach. quinckeanum* il siero e lo ha mescolato ad una sospensione di spore; tale mescolanza ha dimostrato di esser dotata di un'azione tossica per l'organo cutaneo della stessa specie animale sana od immune verso la tricofizia però con questa differenza, che la reazione infiammatoria che seguiva l'inoculazione nella cavia sana era maggiore e più duratura di quella che la stessa miscela provocava nella cavia immune. La miscela siero immune più spore determinava poi in entrambi gli animali reazioni infiammatorie più accentuate e durature che non la miscela siero normale più spore.

Balbi (1933) ad evitare le interferenze che nel fenomeno può avere lo stato allergico cutaneo del soggetto, interferenze che non erano state tenute presenti dai precedenti Autori, trasporta le prove sul soggetto normale. In 81 esperimenti eseguiti utilizzando 29 sieri di tricofitici e favosi egli ha osservato che il siero specifico contiene anticutine in percentuale più forte che il siero normale e procutine con minor frequenza di questo. Per Balbi, il quale si ricollega nell'interpretazione dei suoi reperti alla concezione di Lehner e Rajka sull'allergia della pelle, tale azione del siero, sia normale che specifico, è dovuto ad un intervento, ora aumentante ora indebolente, delle sostanze intermediarie aspecifiche contenute nella cute del soggetto testo e nei sieri che si impiegano.

La teoria ideata da Lehner e Rajka sull'allergia della pelle, ammette l'intervento nel fenomeno di fattori istogeni ed umorali, i primi rappresentati dalle *reagine specifiche istogene* che si possono metter in evidenza con le esperienze di innesti cutanei e dalle *sostanze intermediarie aspecifiche* che sono presenti in qualunque organismo sia esso normergico o sensibilizzato, e le seconde rappresentate da quelle *reagine specifiche umorali* che si mettono invece bene in evidenza col metodo di P.-K. Balbi, che nelle ricerche sopra citate ha tenuto presente questa dottrina, ne ha confermato alcuni aspetti: tra l'altro, in conformità alle esperienze sulle quali poggia la detta teoria, ha dimostrato che l'iniezione di tricofitina in soggetto allergico o normale provoca la comparsa nel sangue di sostanze intermediarie ora attivanti, ora invece indebolenti la reazione.

La complessità di queste ricerche e la difficoltà di esprimere un giudizio in proposito ci consigliano di procedere molto cauti nel trarre le nostre conclusioni. Un fatto però ci pare già a sufficienza assodato: che nella genesi dell'allergia da dermatofiti, anche se noi non accettiamo integralmente la dottrina enunciata da Lehner e Rajka, dobbiamo pure ammettere l'intervento tanto del fattore istogeno che di quello umorale; il primo di questi fattori è quello che gioca il ruolo principale, ma non per questo il secondo va del tutto trascurato o, peggio, negato in modo assoluto. Anche per l'immunità, date le strette connessioni che questo fenomeno ha con l'allergia, noi dovremmo concludere negli stessi termini, pur lasciando alle ricerche future di risolvere, sia il problema dei rapporti reciproci tra questi due fenomeni, sia anche il loro intimo significato biologico.

Gli studi dell'allergia in progresso continuo varranno in avvenire a chiarire non pochi punti oscuri che oggi ci impediscono di sviscerare completamente l'argomento: è specialmente dalla risoluzione dei problemi di indole generale che noi ci attendiamo i contributi più proficui. Specialmente poi da quelle ricerche intese a chiarire i nessi e i rapporti che intercorrono tra il fenomeno allergico da un lato e la costituzione individuale,

l'orientamento endocrino e i fattori neurovegetativi dall'altro [1]); così anche gli studi sugli equivalenti morfologici dell'allergia, oggi ancora troppo frammentari ed incompleti, potranno in avvenire fornire agli studiosi spunti utili per addivenire a conclusioni d'indole biologica generale e particolare.

APPENDICE.

Eritrasma

Ben poco sappiamo sui meccanismi allergici ed immunitari che si producono in questa comune affezione micosica. La sua sede superficiale e la limitata estensione che in genere essa presenta dovrebbero farci pensare che siano di ben poco conto i fenomeni allergici dell'ospite di fronte al parassita sostenitore della malattia, così come la scarsa o nessuna tendenza alla guarigione delle lesioni e la loro tendenza a recidivare dovrebbero pure farci ammettere che una vera immunità non si stabilisca in seguito alla prima infezione.

Una recente osservazione di Chiale (1937) però porta serie obbiezioni a queste nostre premesse. In un giovane di 22 anni affetto da 3 anni di una tipica forma di eritrasma delle pieghe inguinocrurali e ascellari, colturalmente positiva pel *Micr. minutissimum*, compaiono improvvisamente delle lesioni multiple e diffuse alla superficie interna dei ginocchi, al dorso delle mani ed ai piedi, con caratteri clinici ed istologici di un eczema papulo-squamoso. Queste lesioni seconde si dimostrano sterili in ripetuti esami microscopici diretti ad accertare in essi la presenza del parassita fungino. Gli esami di laboratorio praticati sul paziente dànno i sequenti risultati: usando come antigene il liquido di macerazione delle squame cutanee della lesione primaria opportunamente preparate, la prova di fissazione è positiva; la prova del trasporto passivo dell'ipersensibilità è pure positiva, così anche la intradermoreazione. Fatto di capitale importanza, la cura della lesione primaria con una terapia iodica locale porta con sè, oltre alla guarigione di questa, anche una rapida e contemporanea regressione delle lesioni seconde. Le prove emocolturali sono risultate negative; è mancato quindi un dato importantissimo per l'interpretazione patogenetica del caso.

Noi concordiamo con Chiale nel ritenere di natura allergica le lesioni seconde eczematoidi osservate nel suo caso, pur rimanendo con lui in dubbio circa al via seguita dallo antigene, sia quella esogena o non piuttosto quella endogena, per determinare la eruzione secondaria; ma ci pare inopportuno trarre conclusioni generali sulla base di questa sola osservazione. Il capitolo dell'allergia e dell'immunità nell'eritrasma attende ancora molti contributi clinici e sperimentali per il suo assestamento. Notiamo per incidenza che, nel caso dell'eritrasma, questi studi urtano contro diversi ostacoli tecnici; ricordiamo le difficoltà che si incontrano per l'isolamento del fungo dalle lesioni spontanee umane e le difficoltà che si hanno per mantenerlo in coltura, ma sopratutto sottolineiamo la naturale refrattarietà di molte specie animali verso questa infezione e gli scarsi esiti positivi che si hanno nei tentativi di innesto sperimentale direttamente sulla cute dell'uomo.

---

[1]) King (1932) ha studiato a questo proposito se negli individui con epidermofitosi esistessero alterazioni della circolazione cutanea nei diversi distretti, rivelabili a mezzo della prova istaminica; egli ha trovato però che tutti i punti della superficie cutanea dello individuo ammalato di epidermofizia hanno un comportamento identico a quello che si osserva nell'individuo normale; anche lo stadio diverso o la diversa gravità della malattia non influiscono in modo evidente sulla reazione istaminica.

Bibliografia

Alexander A., Med. Klin., **18**, (2), 1550, (1922); ib. **23**, 275, (1927). — Amberg S., Journ. Exper. Med., **12**, 435, (1910). — Ambrosoli G. A., Giorn. It. Mal. Vener. Pelle, **62**, 233, (1921); ib. **64**, 147, (1923); Giorn. It. Derm. Sif., **67**, 1552, (1926); ib. **68**, 820, (1927); Policlinico Sez. Pratica, **34**, 487, (1927). — Arnol. W., Arch. Derm. u. Syph., **136**, 125, (1921). — Artom M., Giorn. It. Derm. Sif., **74**, 563, (1933). — Arzt L. e Fuhs H., Acta Derm. Venereol., **3**, 1, (1922); ib., **4**, 59, (1923); Arch. Derm. u. Syph., **143**, 52, (1923); Derm. Wochs., **77**, 997, (1923). — Ayres S. J. e Anderson N. P., Arch. Derm. a. Syph., **29**, 537, (1934). — Balbi E., Giorn. It. Dem. Sif., **74**, 889, (1933). — Ballagi S. e Weisz., Arch. Derm. u. Syph. **164**, (3), (1922). — Barbaglia V., Giorn. It. Derm. Sif., **70**, (5), 1115, (1929); Arch. It. Derm. Sif. Vener., **6**, 337, (1931). — Beresina P. F., Arch. Derm. u. Syph., **171**, (6), 590, (1935). — Beurmann L. de, Ravaut P., Gougerot H. e Verdun., Ann. Derm. Syph., (1909). — Bloch B., Med. Klin., **4**, 1942, (1908); Arch. Derm. u. Syph., **93**, 157, (1908); Ann. Derm. Syph., VI, **2**, 1—55, (1921); Arch. Derm. u. Syph., **129**, 134, (1921); Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheit. (Jadassohn), **11**, 300—565, (1928); Schweiz. Med. Woch., **63**, (17), 404, (1933); Arch. Derm. u. Syph., **165**, (1), (1932). — Bloch B., Labouchère A. e Schaaf F., Arch. Derm. u. Syph., **148**, 413, (1925). — Bloch B. e Massini R. Zeits. hr. Hyg., **63**, 68, (1909). — Blumenthal F. e Haupt A. von, Deutsch. Med. Wochs., **46**, 37, (1920); Derm. Zeitschr., **36**, 313, (1922). — Bodin E. Les champignons parasites, Paris (1902); Ann. Derm. Syph., IV, **8**, 585, (1907). — Brocq-Rosseu D., Urbain A. e Barotte J., C. R. Soc. Biol., **95**, 464, (1926); ib., **95**, 966, (1926); Ann. Inst. Pasteur, **41**, 513, (1927). — Bruck e Kusonoki, Deutsch. Med. Wochs., (24), 1110, (1911). — Bruhns C. e Alexander A., Derm. Zeitschr., **17**, (10), 695, (1910); Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten (Jadassohn), **11**, 1, (1928). — Bruhns C. e Prytek., Arch. Derm. u. Syph., **112**, 664, (1912). — Bruusgaard E., Acta Derm.-Venereol., **3**, 21, (1922); Brit. Journ. Derm. Syph., **34**, 150, (1922). — Bukovsky J., Arch. derm. u. Syph., **51**, 365, (1900). — Calderone., Giorn. It. Mal. Vener. Pelle, **35**, 769, (1900). — Cappelli J., Riforma med., **41**, 8, (1925). — Carol W. L. L., Nederl. Tijdschr. Geneesk., **70**, (2), 600, (1926). — Catanei A., Arch. Inst. Pasteur Algérie, **13**, (2), 219, (1935); Bull. Soc. Path. Exot., **29**, (5), 451, (1936). — Cazalbou L., Rev. Path. Comp., **14**, 157, (1914). — Chiale G. F., Giorn. It. Derm. Sif., **78**, (5), 771, 1(937). — Ciarrocchi L., Giorn. It. Derm. Sif., **74**, 1535, (1933). — Citron J., Zeitschr. Hyg., **49**, (1), 120, (1905). — Connor J. I., Med. Journ. Australia, **19**, (2), 765, 1932). — Cortella E., Giorn. It. Derm. Sif., **70**, (2), 468, (1929); Arch. It. Derm. Sif. Vener., **5**, (5), (1930). — Costa S. e Fayet A., Rev. Path. Comp., **14**, 21, (1914). — Cremer G., Arch. Derm. u. Syph., **169**, 244, (1933). — Darier J., Lancet, **2**, 578, (1939). — Dhayagude R., Ann. Parasitol. Hum. Comp., **9**, 368, (1931). — Dósa A., Arch. Derm. u. Syph., **173**, (4), 385, (1936). — Elsenberg., Arch. Derm. u. Syph., **21**, (1889). — Engwer., Berl. Klin. Wochs., (29), 803, (1922). — Epstein S; e Grünmandel S., Arch. Derm. u. Syph., **161**, (2), 395, (1930). — Etchevarne C., Paganetto M. J. T. e Negroni P., Rev. Argent. Dermosifilol., **15**, (1), 1, (1931). — Falchi G., Ist. Sieroter. Vaccinog. Toscano, Siena (1924); Giorn. It. Mal. Vener. Pelle, **65**, 716, (1924); Boll. Soc. Med. Chir. Pavia, **1**, 939, 1926); ib., **1**, 489, (1926). — Földvàri, Derm. Zeitschr., **70**, (5) 260, (1935). — Fonseca O. da, Rev. Med. Chirurg. Brazil, **42**, (9—10), (1934). — Fraccari B., Giorn. It. Derm. Sif., **75**, (1), 215, (1934). — Fried S. M. e Segal M. B., Arch. Derm. a. Syph., **19**, 98, (1929). — Fujii S., Jap. Jour. Derm. Urol., **31**, 959, (1931). — Georgjevic G. e Milochevitch S., Ann. Parasitol. Hum. Comp., **13**, (3), 243, (1935). — Gilman R. L., Jour. Am. Med. Assoc., **100**, 715, (1933). — Goldsmith W. N., Brit. Jour. Derm. Syph., **43**, 121, (1931). — Graffenried C. von, Thesis, Zurich (1918) 44 pp.; Derm. Wochs., **66**, 361, (1918). — Greenbaum S. S., Arch. Derm. a. Syph., **10**, 279—462, (1924). — Gregory P. H., Biol. Rev., **10**, 208, (1935). — Griff F. e Itikin M. M., Acta Derm.-venereol., **11**, 508, (1930). — Grigorakis L., Ann. Derm. Syph. VI, **10**, 18, (1929). — Grütz O., Derm. Zeitschr., **36**, 254, (1922). — Guth A., Arch. Derm. u. Syph., **118**, 856, (1914). — Hanawa Sh., Derm. Wochs., **57**, 939, (1913). — Harnach R., C. R. Soc. Biol., **96**, 1092—1093, (1927). — Highman W. J., Journ. Am. Med. Assoc., **95**, 1158, (1930). — Hruszek H., Derm. Wochs., **101**, 1506, (1935). — Jadassohn J., Klin. Wochs., 489, (1908); Korrespbl. Schweiz. Aerz., **42**, 24, (1912); Berlin. Klin. Wochs., **55**, 489, (1918); Arch. Derm. a Syph., **21**, (3), 335, (1930). —

Jadassohn W., Arch. Derm. u. Syph., **155**, 476, (1927). — Jadassohn W. e Peck S. M., Arch. Derm. u. Syph., 158, 16, (1929); Arch. Derm. a. Syph., **22**, 40, (1930). — Jadassohn W., Schaaf F. e Laethsc., Arch. Derm. u. Syph., **171**, (5), (1935). — Jadassohn W., Schaaf F. e Sulzberger M. B., Klin. Wochs., **20**, 857, (1932). — Jadassohn W., Schaaf F. e Wohler G., Journ. Immunol., **32**, 203, (1937). — Jamieson R. C. e McCrea A., Arch. Derm. a. Syph., **25**, 321, (1932). — Jauison H. e Dufestel L., C. R. Soc. Biol., **113**, 868, (1933). — Jauison H. e Sohier R., Bull. Soc. Franc. Derm. Syph., maggio (1929). — Jesionek A., Beitr. Path. Anat. Allgem. Path., **69**, 122, (1921). — Jessner M., Arch. Derm. u. Syph., **136**, 416, (1921). — Jessner M. e Hoffmann H., Klin. Wochs., **2**, 1959, (1923); Arch. Derm. u. Syph., **145**, 187, (1924). — Kadisch E., Arch. Derm. u. Syph., **158**, 144—349—481, (1929); ib., **161**, 529, (1930). — Kammer A. G. e. Callahan R. H., Jour. Am. Med. Assoc., **109**, (19), 1511, (1937). — Kaufmann-Wolf M., Derm. Zeitschr. **21**, 385, (1914). — King A. D., Arch. Derm. a Syph., **25**, 840, (1932). — Kogoj F., Arch. Derm. u. Syph., **150**, 333, (1926); ib., **154**, 421, (1928); ib., **154**, 462, (1928); ib., **158**, 716, (1929). — Krueger A. P. e Templeton H., Arch. Derm. a. Syph., **30**, (1), 9, (1934). — Kusonoki F., Arch. Derm. u. Syph., **114**, 1, (1912). — Langeron M. e Talice R. V., Ann. Parasitol. Hum. Comp., **8**, 509, (1930). — Legge R. T., Bonar L. e Templenton H. J., Jour. Am. Med. Assoc., **93**, 170, (1929); Arch. Derm. a. Syph., **27**, 12, (1934); ib., **29**, 521, (1934). — Lehner e Rajka, Ann. Derm. Syph., (3), (1930); Arch. Derm. u. Syph., **161**, (1), (1930). — Leszczynski R., Ann. Derm. Syph., (8—9), (1923). — Lewis G. M., Sulzberger M. B. e Wise F., Arch. Derm. a. Syph., **36**, 548, (1937). — Lombardo C., Giorn. It. Mal. Vener. Pelle, **52**, 70, (1911); ib., **55**, 405, (1914). — Lomholt S., Acta Derm.-venereol., **13**, 432, (1932). — Lourier A. G. e Reiff M. G., Ann. Derm. Syph., VII, **3**, 912, (1932). — McLachlan e Brown, Brit. Jour. Dermat. Syph., (11), (1934). — Manca V., Il Dermosifil., (2), (1932); Giorn. It. Derm. Sif., **78**, (2), 263, (1937). — Marcussen P. V., Zentrbl. Haut- und Geschlechtskrankh. **57**, 483, (1937); Arch. Derm. a. Syph., **36**, 494, (1937). — Mariani G., Giorn. It. Mal. Vener. Pelle, **64**, 587, (1923). — Markert H. J., Munch. Med. Wochs., **68**, 1288, (1921). — Martenstein H., Arch. Derm. u. Syph., **131**, 180, (1921); ib., **140**, 329, (1922); ib., **142**, 279, (1923). — Martinotti L., Giorn. It. Mal. Vener. Pelle, **64**, 132, (1923). — Maschkilleison L. N., Arch. Derm. u. Syph., **174**, (4), 413, (1936). — Maschkilleison L. N. e Abramowisch L. A., Arch. Derm. u. Syph., **174**, (1), (1936). — Masia A., Giorn. It. Mal. Vener. Pelle, **65**, 1258, (1924). — Matras A., Arch. Derm. u. Syph., **163**, 47, 584, (1931); ib., **164**, (2), (1932); ib., **165**, 552, (1932). — Mazza, Atti R. Acad. Sc. Lett. Modena, (1903). — Miescher G., Derm. Wochs., **61**, 1011, (1915); Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten (Jadassohn), **11**, 378, (1928). — Milian G., Bull. Soc. Franc. Derm. Syph., (5), 979, (1936). — Mitchell J. H., Arch. Derm. a. Syph., **19**, (4), 659, (1929). — Mitchell J. H. e Ormsby O. S., Jour. Am. Med. Assoc., **67**, 711, (1916). — Muende I., Brit. Jour. Derm. Syph., **42**, (1), 26, (1930); ib., (11), (1934); Post-grad. Med. Jour., N. S., **9**, 197, (1933). — Muskatblit E., New York State Journ. Med., **33**, 632, (1933). — Muskatblit E. e Director W., Arch. Derm. a. Syph. **27**, 739, (1933). — Nathan E., Derm. Wochs., **71**, 439, (1920). — Negroni P. e Briz de Negroni C., Rev. Argent. Dermatosifilol., **21**, (2), (1937). — Neisser A., Arch. Derm. u. Syph., **60**, 63, (1902). — Nekatchalov V. J., Sovietsky Vestnik Derm., **9**, 10, (1931). — Oro A., Il Dermatosifil., (4), (1936). — Ota M. e Kawatsuré Sh., Ann. Parasitol. Hum. Comp., **9**, 144, (1931). — Pasini A., Arch. Derm u. Syph., **140**, 369, (1921); Giorn. It. Mal. Vener. Pelle, **64**, 158, (1923). — Peck S. M., Klin. Wochs., **8**, (41), 1905, (1929); Arch. Derm. a. Syph., **22**, 40, (1930); New York State Jour. Med., (1936); Urol. Cutan. Rev., 290, (1937). — Pecori G., Giorn. It. Mal. Vener. Pelle, **64**, 161, (1923). — Pelevine A. e Tchernogouboff N., Ann. Derm. Syph., VI, **8**, 403, (1927). — Prytek, Arch. Derm. u. Syph., **113**, 121, (1912). — Radaeli A., Giorn. It. Derm. Sif., **66**, 612, (1925); Riforma med., **41**, 187, (1925). — Ravaut P., Basch, e Rabeau H., Presse Méd. **36**, 609, (1928); Ann. Derm. Syph., VI, **9**, 923, (1928). — Rivalier E., Ann. Derm. u. Syph., VI, **10**, (6), 619, (1929). — Ruete A. E. e Scholz U., Derm. Zeitschr., **68**, 241, (1934). — Sabouraud R., Maladies du cuir chevelu. 111°: Les maladies cryptogamiques. Les teignes. Masson e C. Parigi, 855 pp., (1910); Ann. Derm. Syph., 5, **1**, 289, (1910). — Sabrazés J., Ann. Derm. Syph., III, **4**, 340, (1893). — Saeves I., Arch. Derm. u. Syph., **121**, 161, 1(1916). — Schmidt P. W., Arch. Derm. u. Syph., **167**, 418, (1933); ib., **169**, 259, (1933). — Schramek M., Arch. Derm. u. Syph., **121**, 630, (1916). — Sicoli A., Ann. Derm. Syph., VI, **5**, 69, (1924). —

Sloïmovici M. A. e Ullmo A., Ann. Derm. Syph., (10, (1927). — Smolka, Arch. Derm. u. Syph., **154**, 519, (1928). — Stein R. O., Arch. Derm. u. Syph., **132**, 294, (1921). — Stokes e Kulchar, Brit. Jour. Derm. Syph., (3), (1934). — Strickler A., Ozellers E. A. e Zaletel R. P. Arch. Derm. a. Syph., **25**, 1028, (1932). — Sulzberger M. B., Arch. Derm. a Syph., **18**, 891, (1928); Arch. Derm. u. Syph., **157**, 345, (1929). — Sulzberger M. B. e Goodman J., Jour. Allergy, **9**, (4), 398, (1938). — Sulzberger M. B., Med. Jour. Rec., **131**, 264, (1930); Jour. Immunol., **23**, 73, (1932). — Sulzberger M. B. e Kerr P. S., Jour. Allergy, **2**, (1), 11, (1930). — Sulzberger M. B. e Lewis N. M., Arch. Derm. a. Syph., **22**, (3), 410, (1930). — Sulzberger M. B., Lewis N. M. e Wise., Arch. Derm. a. Syph. **34**, (2), (1936). — Sulzberger M. B. e Wise., Jour. Ann. Med. Assoc., **99**, 1759, (1932). — Sutter E., Derm. Zeitschr', **24**, 65, (1917); Arch. Derm. u. Syph., **127**, 735, (1919). — Talice R. V. e Mackinnon J. E., Arch. Soc. Biol. Montevideo, **8**, (2), 174, (1931). — Tate P., Biol. Rev., **4**, 41, (1929); Parasitology, **21**, 31, (1929). — Thashimenganz, Inaug. Jiss. Basel, (1910). — Tomasczewski E., Derm. Zeitschr., **18**, 887, (1911). — Tomlinson W. J., Jour. Allergy, **6**, (6), 573, (1935). — Traub E. F. e Tolmach J. A., Arch. Derm. a. Syph., **30**, 9, (1934). — Truffi G., Boll. Ist. Sier. Mil., (1), (1931). — Truffi M., Clin. Med. It., (1903—1904). — Tschernogouboff N. e Muskatblit E., Arch. Derm. u. Syph., **159**, (1), (1930). — Urbain A. e Potter F. de, C. R. Soc. Biol., **95**, 1191, (1926). — Venturi F., Boll. Sez. Reg. (Suppl. Ital. Derm. Sif.), **14**, (1), 13, (1936). — Vignolo-Lutati C., Giorn. It. Mal. Vener. Pelle, **52**, 23, (1911). — Walthard B., Derm. Zeitschr., **53**, 692, (1928). — Werther., Arch. Derm. u. Syph., **163**, 402, (1931). — White C. J. e Greenwood A. M., Jour. Am. Med. Assoc., **77**, 1297, (1921). — Wieder L. M., Wisconsin Med. Jour., **32**, 235, (1933). — Williams C. M., Arch. Derm. a. Syph., **5**, 161, (1922); ib., **15**, 451, (1927); ib., **22**, 637, (1930); ib. **23**, 213, (1931); ib., **27**, 973, (1933). — Williams C. M. e Carpenter C. C., Arch. Derm. a. Syph. **25**, 846, (1932). — Wise F. e Wolf., Arch. Derm. a. Syph., **34**, (1), (1936). — Zingale M., Giorn. It. Mal. Vener. Pelle, **64**, 929, (1923).

Sulle affinitá e sulla posizione sistematica dei generi *Madurella* e *Indiella*

per

R. Ciferri e P. Redaelli

(*Dall' Istituto Botanico della Facoltà di Agraria, R. Università di Firenze e dall' Istituto di Anatomia ed Istologia Patologica, R. Università di Pavia*)

Con 4 figure.

(10.VII.1940.)

Cenni storici.

Benchè si sia scritto molto sui generi *Madurella* e *Indiella* nei quali sono riuniti i funghì delle cosidette „maduromicosi" o „piede di Madura" (e dalla letteratura che si riporta più oltre abbiamo deliberatamente escluse tutte le citazioni di lavori e le opere che si riferivano esclusivamente alla parte clinica, anatomopatologica e terapeutica dei micetomi, in quanto non necessari ai nostri fini), la questione delle affinità di questi con gli altri miceti non è stata mai trattata e forse anche raramente sfiorata. Si è ammesso generalmente trattarsi di „generi medici"; anzi Vuillemin (1931) considera tutta la Famiglia delle Madurelleae "une Famille médicale". C'è parso quindi di qualche interesse il potere riferire intorno alle affinità che legano questi due generi con altri noti, per tentare di inserirli nei quadri della micologia generale, togliendoli dalla posizione appartata ed ambigua che, a titolo provvisorio, è stato loro assegnata.

Il genere *Madurella* fu descritto da Brumpt (1905) per il fungo che Laveran (1902) aveva chiamato *Streptotrix mycetomi*, isolato da un caso di „Piede di Madura" della Somalia Francese con questa diagnosi (da Brumpt, 1906):

„Mucedinee a tallo bianco, viventi parassiticamente in diversi tessuti animali (ossa, muscoli, tessuto connettivo), possedente nella sua vita vegetativa dei filamenti d'un diametro sempre maggiore di un micron e che può giungere sino a 8—10 μ. Questi filamenti sono settati e si ramificano qua e la; essi secernono una sostanza bruna. Invecchiando tali filamenti si organizzano in sclerozi e la loro parete si impregna qualche volta di pigmento bruno. Negli sclerozi si trovano in quantità variabile dei corpuscoli arrotondati di 8—30μ di diam. (clamidospore).

Nel 1913 Pinoy emendava la descrizione del genere *Madurella* diagnosticandolo in questi termini:

„funghi sterili, a filamenti settati, riproducentisi solamente per frammentazione del tallo. Gli oidi sono prodotti secondariamente per divisione in due degli articoli dei filamenti che si sono spezzati. Questi funghi producono nell' uomo i micetomi a grani neri e si sviluppano bene a 37°C.".

Questo emendamento venne basato sul fatto che la *Madurella mycetomi*, secondo Pinoy (1913) è capace di produrre delle artrospore („oidi"); una ifa si spezza in articoli lunghi 5—10 μ che per scissione si suddividono in due oidi di 8—2 μ di lunghezza. Le clamidospore di Brumpt e di altri autori, secondo Pinoy, avrebbero incluso anche le artrospore.

Tale diagnosi è stata accettata senza modificazioni da tutti gli studiosi posteriori.

Il genere *Indiella* fu descritto da Brumpt (1906) per tre specie:

1) *Indiella Mansoni* Brumpt, da un caso di micetoma a grani bianchi dell' India.
8) *Indiella Reynieri* Brumpt, da un caso di micetoma a grani bianchi in Francia.
3) *Indiella somaliensis* Brumpt, da un caso di micetoma a grani gialli della Somalia Francese.

Più tardi da Chalmers e Christopherson (1916) l'*Indiella somaliensis* fu riconosciuta essere un actinomicete e noi non lo comprendiamo affatto in questo studio. Delle due altre specie non è indicato quale deve considerarsi come il tipo del genere *Indiella*, ma poichè *Indiella Mansoni* è la prima descritta delle due, e la diagnosi del genere è inserita nel capitolo dedicato a questa specie, è da ritenersi quale tipo del genere, la cui diagnosi venne definita in questo modo:

„Mucedinee a tallo bianco viventi parassiticamente in diversi tessuti animali (ossa, muscoli, tessuto connettivo), possedenti nella vita vegetativa dei filamenti variabili da 1 μ ed anche meno sino a 5—10 μ; questi filamenti sono settati e si ramificano lateralmente qua e la senza secernere mai del pigmento. Essi si riuniscono per formare dei grani, comparabili talvolta e degli sclerozi, che caratterizzano le differenti specie del genere. In tali grani si trovano delle clamidospore di solito terminali".

La struttura dei grani è precisata nella descrizione delle specie e segnatamente nella descrizione dell' *Indiella Mansoni*: i filamenti grossi e saldati insieme si aggregano a formare qualche cosa come „un sclérote de champignon"; il tallo è quasi del tutto trasformato in clamidospore terminali e talvolta intercalari, non rimanendo che una piccola frazione di ife normali. Alla periferia delle sezioni dei grani si vedono nettamente delle grosse clamidospore ripiene di protoplasma. Dissociando i grani a mezzo della potassa caustica in soluzione, all' ebullizione, tali elementi si osservano agevolmente; qualcuno ne riportiamo nella figura 1 (lettere *j, l, m*). Quelle di *Indiella Reynieri* sono invece molli e costituiti da un feltro fittissimo di filamenti settati che terminano generalmente con un rigonfiamento apicale; i filamenti verso la periferia del grano divengono moniliformi, a parete cellulare ispessita, e portano delle clamidospore terminali anche uno — e due — settate; le clamidospore intercalari rimangono invece rare. Brumpt (1906) crede che questa specie aberri un poco dal genere quale è tipificato da *Indiella Mansoni*, e crede (anche per analogia con i grani prodotti dal l'*Aspergillus Bouffardi*) che sieno prodotti da una qualche *Aspergillus*.

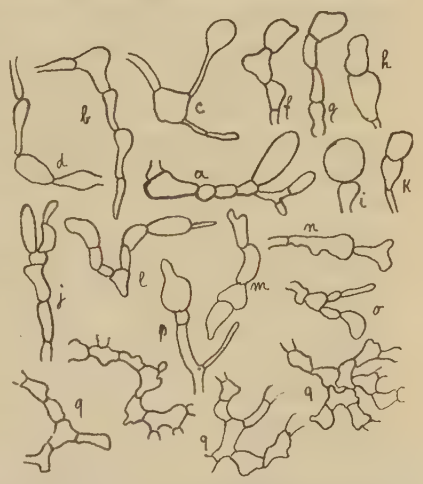


Fig. 1: *a, b, c, d*, filamenti micelici dei grani di *Aspergillus nidulans* var. *Nicollei* Brumpt (da E. Brumpt, 1906); *f, g, h, i, k*, idem dell' *Aspergillus Bouffardi* Brumpt (da E. Brumpt, 1906); *j, l, m* idem dell' *Indiella mansoni* Brumpt (da E. Brumpt, 1906); *n, o, p*, idem dell' *Indiella Reynieri* Brumpt (da E. Brumpt, 1906); *q*, elementi isolati di *Rhizoctonia solani* Kühn (*Corticium vagum*) (da C. E. Owens, 1928).

Il fatto che nella diagnosi generica (contrariamente a quanto si ha per *Madurella*), il diametro delle ife è precisato anche in un micron o meno si deve attribuire al desiderio di Brumpt di includere anche l'*Indiella somaliensis*. Con l'inclusione di questa specie tra gli Actinomiceti, la diagnosi generica di *Indiella* ritorna ad essere completamente parallela a quella di *Madurella* differendone per il colore dei grani (chiari invece che scuri) e la non coltivabilità dell' *Indiella* su substrati di laboratorio.

Malgrado ciò gli Autori posteriori sino ad oggi (ad esempio Dodge, 1935) non hanno modificato la diagnosi originale di Brumpt.

Il genere *Rubromadurella* fu descritto da Talice nel 1935 per un caso di micetoma a grani rossi. Veramente un caso di maduromicosi a sclerozi rossi era stato descritto da Balfour e Archibald nel Soudan per una specie indeterminata e forse un *Aspergillus* formante sclerozi rossi duri e sferici. Nel caso uruguaiano la lesione era molto localizzata sotto forma di un nodulo di piccole dimensioni ad un dito che fu estirpato chirurgicamente; il genere fu descritto su materiale fissato. I grani erano di color vermiglio-arancione, del diametro di 0.2 o più mm., di aspetto massiccio, sferoidei od ovalari e più o meno chiaramente lobulati. In sezione si osservavano due zone, una midollare centrale colorantesi in azzurro violaceo in ematossilina ed un' altra periferica ialina di minore larghezza e striata, colorantesi in rosa con eosina. Nei grani giovani la zona centrale è costituita quasi solo da filamenti micelici ramificati, settati, di 2—3 μ di diam. con clamidospore grosse ma variabili ed a parete spessa.

Talice credette opportuno differenziare la specie in un genere affine a *Madurella* ma distinto per il colore più che per altri caratteri.

Benchè la distinzione di *Rubromadurella* rispetto agli altri sottogeneri potrebbe prestare il fiano a qualche discussione, l'includiamo provvisoriamente in un genere come sottogenere di *Madurella*, a fianco di *Indiella*, in attesa che in un eventuale futuro rintraccio del fungo ed eventualmente la coltura permetta di precisare le affinità.

Se può essere giustificata la classificazione dei micetomi delle maduromicosi in base al colore dei grani, come hanno fatto Chalmers e Archibald (1916), possono sollevarsi delle eccezioni quando lo stesso criterio venga applicato alla distinzione dei funghi. Infatti, come giustamente osserva Gammel (1927) è noto che la stessa specie di *Monosporium* può produrre tanto grani bianchi che grani neri (dal che il tentativo di separare *Monosporium apiospermum* Saccardo da *Monosporium sclerotiale* Pepere); ed altrettanto potrebbe dirsi per i grani di qualche micetoma da *Aspergillus*. Inoltre Nicolle e Pinoy (1902) inoculando l'*Aspergillus* (*Sterigmatocystis*) *nidulans* nei piedi di piccioni, ottennero tanto grani bianchi che grani neri; gli stessi risultati ottenne Pinoy (1913) con la var. *Nicollei* di questo fungo.

E' per queste ragioni che Vuillemin nel 1931 aveva rifuso il genere *Indiella* in *Madurella*, ed è per le stesse ragioni che noi, adottando un criterio intermedio, abbiamo suddiviso in sottogeneri o sezioni il genere *Madurella*, tenendo anche in considerazione un carattere biologico di secondaria importanza ma non trascurabile: la coltivabilità di una serie di specie a grani tipicamente oscuri fino a neri di fronte alla non coltivabilità delle specie a grani chiari sino a bianchi.

Osservazioni sulla Madurella americana Gammel et al., con cenni sulle affinità del genere Madurella

Potemmo ottenere un ceppo di questa specie nel 1933 grazie alla cortesia del Dr. Fred D. Weidman del Laboratorio di ricerche dermatologiche dell' Università di Pennsylvania, che ci è gradito ringraziare.

Il fungo corrisponde molto evidentemente a quello descritto da Gammel, Miskdjian e Thatcher (1926) che fu isolato da un „micetoma pedis" in un messicano vivente nel Texas, e quindi studiato più a fondo dal solo Gammel (1927); salvo qualche variazione indubbiamente indotta sia dall' ormai lunga vita colturale su mezzi artificiali, sia dalle condizioni dell' ambiente in cui si effettuò lo studio, durante la permanenza di uno di noi nella Republica Dominicana.

Le colture su qualsiasi mezzo di effettuino, sono piuttosto lente ad apparire e sviluppare impiegando da quattro ad otto giorni a temperatura ambiente (da 20° ad oltre 30°C.). Sui mezzi colturali ordinari (agar al brodo pepto-glucosato 1 %, agar glucosato 1 %, agar all' estratto di carne Liebig glucosato o non all' 1 %, agar di prugne Difco, agar alla farina di mais Difco, „Worth agar" Difco; agar al brodo di carote, agar al brodo di patate, patate naturali e carote naturali sterilizzate) si forma una muffetta grigiastra minuta e delicata uniforme e vellutata sino a quasi cotonosa, composta di ife molto densamente ramose, sottili, di calibro uniforme (1,5—2 μ diam.) senza artrospore o clamidospore salvo qualche raro ed appena accennato rigonfiamento del micelio. Nel contempo si forma una moderata quantità di pigmento oscuro diffondentesi nel sustrato di coltura. Sui mezzi liquidi e principalmente in acqua pepto-glucosata al l'1 %, lo sviluppo del fungo è ancor più lento e si completa solo dopo 30—45 giorni. Alla superficie del mezzo si osserva una colonia spessa, cotonosa, bianca o bianco-sporca sino a bianco-grigiastra nella superficie libera, quasi solo formata da micelio incolore dello stesso tipo di quello ottenuto su mezzi solidi ma molto più ricco di clamidospore intercalari, isolate o più frequentemente in serie di due a cinque, continue od interrotte da tratti di ife miceliche, di forma varia, ma di solito compresa tra quella sferoidale e quella ovalata o ellittica, di colore chiaro (giallognolo o ialino giallastro); oppure apicali ed allora più spesso a forma di clava. La porzione della colonia supernatante nel liquido di coltura era formata da semplici ife miceliche. Nel mezzo liquido, il colore vira gradualmente sino a bruno-rossastro mentre il mezzo stesso intorbida. In nessuno dei mezzi saggiati (neppure nei mezzi di conservazione di Sabouraud ove Gammel nel 1927 ottenne una abbondante formazione di sclerozi), la coltura produsse sclerozi e nemmeno agglomerati plectenchimatici di ife miceliche (fig. 2).

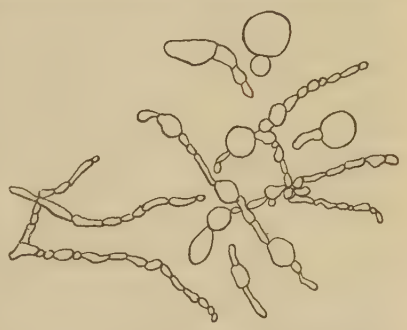


Fig. 2. Diversi elementi dei grani di *Madurella americana* (ridisegnato e schematizzato da Gammel, 1927).

Del resto che questa specie plemorifizzi rapidamente in coltura era già stato osservato da Gammel (1927); dopo 20 mesi di vita colturale cioè al sedicesimo trapianto le caratteristiche colturali iniziali erano andate perdute.

Dei risultati più interessanti si ottennero usando dei mezzi solidi naturali (non agarizzati) invece che quelli artificali; di questi furono sperimentati, oltrechè pezzetti di tuberi o rizomi di pianta, patata dolce, manioca e igname (sui quali il fungo vegetava male o poveramente, annerendo però il sustrato di coltura), la polpa di vari frutti estratta asetticamente, e sopratutto quelli di papaia (*Carica papaya*), mango, banano amilaceo e banano dolce e albicocco di San Domingo (*Mammea americana*). Su questi ultimi substrati il fungo vegetò molto bene e generalmente meglio che nelle colture su mezzi agarizzati, salvochè nella polpa di agrumi in cui non sviluppò affatto. I risultati migliori si ottennero nelle colture su polpa del frutto di *Carica papaya*, estratto asetticamente e racchiuso in capsule di vetro sterili. Ivi lo sviluppo era abbastanza rapido iniziandosi all' incirca due giorni sopo la semina ed essendo completo in sei-otto giorni. Ivi si differenzia il punto dell' inoculazione che diviene leggermente mammellonato e cotonoso mentre le colonie si irradiano zonandosi leggermente e confusamente, e passando da color bianco sporco a grigio oscuro. Verso il quarto giorno apparivano dei piccoli sclerozi, d'altronde non abbondanti, neri, duri, sparsi, o vagamente disposti in circoli concentrici molto incompleti, del diametro di 0,2—1,3 mm., di solito 0,6—1 mm. Tali sclerozi erano caratterizzati dall' apparire di un ciuffetto cotonoso biancastro, poi grigiastro, sopraelevato sul resto della colonia. In stadi ulteriori furono studiati anche in sezione o per macerazione in potassa caustica bollente. Nelle fasi iniziali, clamidospore tunicate e artrospore tunicate e artrospore semplici possono essere relativamente abbondanti benchè in genere irregolarmente frequenti, ed abbondanti pure le clave terminali; per aspetto e dimensioni esse non differivano da quelle descritte da Gammel (1927) e neppure da quelle da noi osservate in mezzi liquidi.

La formazione dello sclerozio si inizia con l'avvolgimento a spirali multiple di una o più ife miceliche; di tale fenomeno si può anche sorprendere gli stadi più iniziali

simili a quello figurato nella fig. 10, pag. 270 da GAMMEL e a quello della figura 1 *e*) di POLLACCI e NANNIZZI per la *Madurella Ikedae* (1928), ma più stretto e quindi formante una piccolissima pallottola composta di ife lasse ma molto intrecciate e facile ad isolarsi per dilacerazione con gli aghi da dissezione. Tali ife potevano essere semplici ma di solito possedevano (e talvolta in maniera molto evidente) delle clamidospore intercalari ed apicali che seguivano la sorte delle ife nella formazione dello sclerozio. Poco di poi le ife appaiono con la parete notevolmente ispessita e cutinizzata, mentre ispessisce pure la parete delle clamidospore che, insieme alle ife, riducono il contenuto protoplasmatico in pochi isolotti guttulati e rifrangenti. Contemporaneo all' ispessimento della membrana è la parziale saldatura delle ife stesse che si ha dapprima irregolarmente nel centro e nella periferia, poi completamente sino a non lasciare nessun evidente interstizio libero tra i segmenti delle singole ife. La produzione di pigmento si accentua negli strati corticali che si striano o si maculano in bruno. Durante lo stadio che precede la gelatinizzazione delle ife queste potevano ancora seguitare a proliferare sia centrifugamente che centripetamente, e le nuove ife con le clamidospore restano impigliate nella rete dello sclerozio in formazione. Gli sclerozi completamente sviluppati sono duri, quasi cornei, neri o bruno-nerastri, lisci o granulosi all' esterno, opachi, senza struttura definita nell'interno ma ove qua e la possono essere visibili le clamidospore ed i tratti intercalari delle ife (pure a loro volta ispessiti, quindi a loro volta simili a clamidospore più lunghe e più irregolari dell' ordinario) a seconda dell' incidenza della loro direzione e quella di sezionamento dello sclerozio. La quasi totalità delle clamidospore, per prolungata immersione nei mezzi chiarificanti, perdono una parte delle caratteristiche morfologiche già poco evidenti rispetto alle forme libere. Nello stadio finale il forte ispessimento delle tuniche delle spore e dei tratti di micelio intercalari, portano ad una notevole irregolarità di forma che nel complesso, specie per la presenza di forme subtrigone, ricordano quelle bene descritta ed illustrate degli sclerozi di *Rhizoctonia solani* Kühn.

Si può quindi concludere che, per la genesi, l'evoluzione e la costituzione finale, gli sclerozi di *Madurella americana* non differiscono affatto da quelli descritti per molti funghi patogeni delle piante, come ad esempio le specie del genere *Rhizoctonia*, *Sclerotium*, ecc.

Ma il fatto di gran lunga più interessante è l'accertamento della presenza nel micelio delle cosidette „unioni a fibbia" o fibuliformi („clamp-connections" o „schnallen") in numero variabile ma non mai mancanti su tali terreni naturali (e specialmente su quello di elezione) pur essendo rarissimi o mancanti del tutto sui terreni agarizzati.

Su questi organi vi è un' ampia letteratura per la quale rimandiamo alle trattazioni generali, ad esempio, del GÄUMANN (1926) e alla letteratura speciale ivi riferita. E' però noto che la presenza di unioni fibuliformi è associata alla formazione di un setto divisorio e alla formazione di un dicarion cellulare. Il significato è dunque un significato sessuale proprio solo dei Basidiomiceti essendo assai comune tra gli Autobasidiomiceti; in altri gruppi fungini manca od ha un diverso significato come nelle ife ascogene dei Licheni. Ma il processo sessuale può anche non compiersi completamente, e limitarsi ai primi stadi, con formazioni di unioni fibuliformi che non progrediscono ulteriormente, indice di abortimento dell' atto sessuale.

Nella *Madurella* in studio, come si è detto, si osservano chiaramente (e in certi terreni anche abbondantemente) le fasi che preludono le formazioni a fibbia ma che non progrediscono restando allo stadio di ramuli ricurvi laterali. Il micelio e le formazioni a fibbia non furono da noi ulteriormente investigate. E' anche probabile che tali formazioni sieno state viste ma non notate in altre specie del genere od anche in questa stessa. Da quel poco che si può giudicare dalla fig. 12 (pag. 271) del lavoro di GAMMEL (1927) certe immagini paiono avvicinarsi notevolmente alle unioni a fibbia.

Poichè non abbiamo mai osservato lo sviluppo completo di una unione fibuliforme, dobbiamo supporre che l'atto sessuale vero manchi, e che rimanga solo il vestigio della sessualità. Comunque è sufficente ad affermare che il fungo appartiene ai Basidiomcieti e probabilmente agli Autobasidiomiceti ma che per ragioni che non conosciamo (ed analogamente ad altre forme sterili di funghi), ha perduto la facoltà di evolversi ulteriormente, e quindi di giungere alle forme perfette. Da ciò si deduce pure che se non si riuscirà a coltivare (ed ammesso che esistano) dei ceppi capaci della copula completa, non si giungerà a conoscere la forma basidiofora di fruttificazione. Del resto forme vestigiali od abortive o vestigia dell' atto sessuale non sono rari: vedasi in proposito gli studi di KNIEP (1915—1916, 1917), di BENSAUDE (1918), di CURZI (1931) ecc.

E' da notare che gli elementi poligonoidi ed irregolari (particolarmente trigoni) che si trovano negli sclerozi di *Madurella* corrispondono con molta approssimazione a quelli di *Rhizoctonia*, di *Sclerotium*, ecc.; vedasi in proposito lo studio di Rolfs (1904, tav. 5, fig. 2) e quello di Shaw (1912, pag. 140, fig. 5) rispettivamente per lo *Sclerotium Rolfsi* Sacc. e per la *Rhizoctonia solani* Kühn.

Da quanto si è detto sin qui, le specie del genere *Madurella* hanno queste caratteristiche in comuni, tutte significative nei riguardi della assegnazione di una posizione sistematica:

1) almeno una specie del genere [e presumibilmente altre tra quelle producenti sclerozi nei tessuti viventi ed in coltura (*Eumadurella*)] è da ascriversi ai Basidiomiceti e, per analogia con generi interessanti la patologia vegetale, agli Autobasidiomiceti per la presenza di un abbozzo di atto sessuale nelle formazioni fibuliformi in stadi preliminari.

8) La morfologia del micelio e quella degli sclerozi, la morfogenesi di questi ultimi elementi e ogni altra delle caratteristiche (salvo che naturalmente la formazione delle fruttificazioni basidiofore) non differiscono da quelle descritte in vari generi di miceli sterili formanti sclerozi, e per i quali gli sclerozi non sono stadi di evoluzione verso forme perfette ma organi di conservazione e di propagazione agamica delle specie. Tra questi funghi le affinità vertono verso i generi *Sclerotium* Tode, *Rhizoctonia* De Candolle, della Tribù Tubercoliformi (Sacc., 1899) per non citare i generi dubbi o meno noti come *Acinula* Fires, ecc., e verso i generi *Rhacodium* Persoon ed *Hypha* Persoon della Tribù Byssiformia Sacc. 1899 per i generi non scleroziali.

Le nostre conoscenze circa le forme perfette di qualche specie di tre dei quattro generi suindicati sono recenti. Senza dilungarci in merito, ci limitiamo a citare alcune specie di *Sclerotium* come forme sterili e scleroziali di *Corticium*, mentre altre di *Rhizoctonia* sono forme sterili di *Hypochnus*. Del genere *Sclerotium*, la specie meglio nota, lo *Sclerotium Rolfsi* Sacc. venne riferito da Nakata (1926) prima e da Goto (1930) poi all' *Hypochnus centrifugus* (Leveillé) Tulasne; più recentemente Curzi (1931) ha creduto opportuno creare una specie a parte sotto il nome di *Hypochnus Rolfsi* Curzi, pur notando che la specie di *Sclerotium* di Saccardo è probabilmente un' entità collettiva che comprende ceppi riferibili anche all' *H. centrifugus*. Nel genere *Rhizoctonia* varie sono state le specie note anche nelle forme perfette e certune racchiudenti un abbastanza complesso ciclo di forme. In merito a questa questione che ha un' ampia bibliografia speciale, basterà riferire che alcune specie, come la *Rhizoctonia crocorum* (Persoon) D. C. (o *R. solani* Kühn) è stata riferita al genere *Helicobasidium* (*H. purpureum* (Tul.) Pat., di recente trovata anche in Italia, vedi Peyronel 1939), mentre da altri l'*H. solani* è ritenuta distinta dalla specie precedente e riferita all' *Hypochnus solani* Prill. et Delacr. (o *Corticium vagum* B. et C., o. *C. vagum* B. et C. var. *solani*) ecc. Anche la forma basidiofora di una delle *Rhizoctonia* simbiotiche delle radici delle orchidee è stata di recente descritta su materiale italiano come *Hypochnus Catonii* Burgeff.

3) Ulteriori analogie si hanno tra *Rhizoctonia* del tipo „*solani*", e le *Madurella* in rapporto alle forme tallosporiche presenti nelle culture che corrisponderebbero al cosidetto stadio propagativo delle *Rhizoctonia*, o, come le dicono gli Autori di lingua germanica al „Vermehrungs's Pilz". Anche su questa questione esiste una vasta letteratura sulla quale non possiamo dilungarci, basterà ricordare che la descrizione esatta del fungo risale al Aderhold (1897) con l'osservazione delle catene monilioidee di tallospore e degli sclerozi, ciò che permise al Ruhland (1908) di creare il genere *Moniliopsis* con la specie *M. Aderholdi* Ruhland. Il problema è molto controverso; tra gli studiosi più recenti vedi Duggar (1916), Mueller (1923), Wellensiek (1924—1925), Tho-

MAS (1925). Per limitarci alla sola letteratura italiana recente sull' argomento, confronta la revisione delle *Rhizoctonia* di E. CASTELLANI (1935) e lo studio critico di BALDACCI (1939).

Naturalmente non è possibile indicare altro che queste generiche affinità; solo il casuale isolamento di un ceppo di *Madurella* passibile di riprodurre in coltura la forma basidiofora del fungo permetterà di definire la posizione sistematica della forma perfetta.

4) La quasi totalità delle diverse specie di *Madurella* isolate in natura e dei loro vari ceppi non è patogena per gli animali da esperimento.

5) La rarità dei casi di Maduromicosi da *Madurella* sino ad oggi segnalati i quali, includendovi i casi dubbi, non oltrepassano il centinaio di fronte al certamente stragrande numero di casi di ferite o soluzioni di continuità agli arti inferiori con penetrazione di spine, ecc. nei piedi dei lavoratori del suolo e specialmente degli indigeni dei tropici, dimostra secondo noi come le infezioni da *Madurella* sono delle rare accidentalità che devono avvenire sotto condizioni eccezionali a noi ignote.

Una interessante controprova potrebbe aversi inoculando agli animali (in condizioni tali da cercar di ripetere il meccanismo patogenetico umano e tenendo possibilmente presenti alcuni fattori oggi ammessi nella patogenesi delle malattie micosiche) delle specie parassite di piante o saprofite, di miceti sterili scleroziali del ciclo di Autobasidiomiceti come *Rhizoctonia* e *Sclerotium*, od anche, eventualmente, specie di generi non sclerotiali riferibili ad altri Basidiomiceti come *Ozoonium* e *Rhacodium*.

* * *

L'inquadramento sistematico delle specie del genere *Madurella*, che non sembra sia stato tentato all' infuori, come si è accennato, del saggio di classificazione in gruppi „medici" la cui presenza negli odierni quadri micologici è un anacronismo ed un non senso, costituisce per noi un problema fondamentale.

I fatti da tenere in considerazione, secondo la nostra opinione, sono i seguenti:

1) malgrado l'indicazione in contrario, nella diagnosi di *Madurella* emend. Pinoy 1916, l'„optimum" colturale è inferiore ai 37°C. nella maggior parte delle specie coltivate sino ad oggi.

8) Il fungo penetra nell' organismo umano generalmente con l'aiuto di un corpo estraneo o quando si abbia una via di penetrazione già tracciata come in soluzioni di continuità preesistenti.

3) La malattia è difficile ad essere riprodotta sperimentalmente e senza speciali accorgimenti. Gli unici casi noti sono quelli di PINOY (1907), di NICOLLE e PINOY (1908) e PINOY (1913), nelle classiche esperienze di inoculazione nel cuscinetto plantare del piccione dell' *Aspergillus nidulans* var. *Nicollei*, della *Madurella mycetomi* e della *Madurella Tozeuri*, avendo avuto un esito raro e ad evoluzione lenta pur usando delle colture cresciute sotto condizioni speciali (ad esempio sotto olio di vaselina).

4) Il decorso dell' affezione è variabile a seconda degli agenti causali e degli individui, e variabile pure forse a seconda della sede d'impianto e dei processi collaterali d'evoluzione del micetoma.

5) La presenza frequente, se non quasi costante, di un processo suppurativo schizomicetico accanto a quello primario micosico.

Da tutti questi fatti è difficile sottrarsi all' impressione che i funghi delle Maduromicosi sieno dei banali saprofiti dell' ambiente la cui presenza e adattamento nello organismo umano od animale è accidentale od eccezionale. Da ciò anche il fatto che altri generi di miceti oltre *Madurella* (e di solito generi banali) sieno capaci di produrre o sieno stati isolati da micetomi degli arti; ad esempio quelli d'*Aspergillus*. Che gli agenti

delle Maduromicosi sieno dei volgari saprofiti ubiquitari che con l'ausilio di condizioni peculiari ma eccezionali riescono a penetrare nell' organismo umano ed ivi ad attecchire è mostrato dalla relativa rarità dei casi di Madumoricosi. E' assai probabile che la penetrazione dei funghi attraverso ferite o comunque soluzioni di continuità specialmente agli arti inferiori dei lavoratori agricoli, dei pastori, ecc. e sopratutto nelle zone tropicali sia enormemente più frequente che non i casi di „piede di Madura" dichiarato, in quanto le condizioni di cui sopra debbono verificarsi eccezionalmente. Non solamente come si è detto è rara la riproduzione della forma morbosa negli animali ma anche le inoculazioni per via endoperitoneale in animali di laboratorio riescono generalmente negative: tra i casi in contrario ricordiamo le inoculazioni con il „ceppo Yazbek" (1920) della *Madurella mycetomi* patogeno per inoculazione endoperitoneale. Un riassunto dell' esito circa la patogenecità delle *Madurella* avrebbe mostrato che su otto ceppi di sei specie di *Madurella*, tre specie con quattro ceppi avevano esito positivo. E anche in riguardo alla riproduzione del micetoma sta il fatto che anche le isolate esperienze di Pinoy non avrebbero riprodotto il quadro anatomo-clinico del „piede di Madura". Per altri dati in proposito vedi il prospetto a pag. 280 dello studio di Gammel (1927).

Il carattere fondamentale morfologico dei funghi delle Maduromicosi verte sui grani. La definizione di „grano" è stata data da Chalmers e Archibald (1916) in questo modo: „il nome „granum" è stato dato a certi corpi di colorazione, consistenza, dimensioni e forme varie, composti di ife e talvolta di clamidospore immerse in una matrice e i quali, nella germinazione danno origine a filamenti miceliali e si trovano nei micetomi". I due Autori discutono delle differenze tra *grano* (quale è cosi definito) e *sclerozio* secondo la definizione del De Bary, concludendo che vi sono delle marcate differenze nella morfologia e nella genesi di entrambi, malgrado il fatto che la finalità biologica sia la stessa, e cioè proteggere e mantenere in vita gli elementi miceliali in condizioni d'ambiente a loro sfavorevole.

Che il grano sia da identificare allo sclerozio è stato sostenuto in contrapposizione con le idee di Chalmers e Archibald, da molti micologi a cominciare da Carter (1862), per finire ai monografi dei funghi micetomatogeni; Brumpt (1906) dichiara anzi esplicitamente (pag. 542) che gli studi comparativi dei grani neri con gli sclerozi della segala cornuta (*Claviceps purpurea*) „nous font ranger entièrement a cette opinion", e Pinoy (1913) precisa l'identità dei grani di *Madurella* nei tessuti con gli clerozi di *Madurella mycetomi* nelle colture ed in genere con gli sclerozi dei funghi sterili.

Le differenze alle quali fanno cenno Chalmers e Archibald (1916) vertono su questi punti:

1) il grano è composto di micelio „and note a detached portion formed in a mycelium".
2) il grano una volta formatosi può continuare a crescere;
3) la parte corticale del grano non è formata da cellule protettive;
4) è dubbio che nel grano sia contenuta una grande riserva di materiale nutritizio;
5) nella germinazione del grano non si hanno degli sporofori ma un micelio;
6) il grano contiene anche delle clamidospore.

Una discussione un poco profonda di queste presunte differenze tra grano e sclerozio esula dal circoscritto nostro campo di studio e sarebbe inoltre probabilmente inutile in quanto *sclerozio* nel senso odierno ha non solo tutte le caratteristiche dei grani dei micetomi ma anche molte di più incluse quelle che, secondo Chalmers e Archibald, sono differenziabili tra grano e sclerozio. Facciamo eccezione soltanto per la differenza marcata col numero 1) che confessiamo non essere riusciti ad interpretare.

E' certo che il significato di sclerozio è oggi molto vasto e che vi sono incluse formazioni morfologiche molto eterogenee aventi in comune, più che altro, la formazione di corpiccioli più o meno duri ad ife più o meno saldate fra di loro e vitali.

Naturalmente in tutta questa nostra discussione noi facciamo riferimento esclusivamente ai „grani" delle Maduromicosi da *Madurella*.

Gli sclerozi sono presenti in un grandissimo numero di generi sopratutto tra gli Ascomiceti (e le loro forme imperfette di Deuteromiceti a corpo fruttifero), ma anche tra i Basidiomiceti; tanto per dare qualche esempio, tra gli ascomiceti ricordiamo le forme scleroziali di *Claviceps*, di *Sclerotinia*, ecc. precedenti la formazione di quelle ascofore; tra i Basidiomiceti quelle di *Collybia*, *Coprinus*, *Corticium*, *Hypochnus*, *Marasmius*, *Pistillaria*, *Typhula*, ecc.; tra i Deuteromiceti le forme scleroziali precedenti la formazione di picnidi ed acervuli e infine tra i *Mycelia sterilia* (gli Agonomiceti di Neveu-Lemaire) i vari generi la cui più evoluta espressione morfologica è appunto lo sclerozio, come nel caso di *Madurella*. Certo che si potrebbero distinguere almeno gli sclerozi che rappresentano uno stadio di passaggio verso una fruttificazione ascofora o picnidica (per lisi della cavità centrale dello sclerozio, sede di fruttificazione) del quale rappresentano una fase iniziale e transitoria, dagli sclerozi che rappresentano delle forme ausiliari di moltiplicazione della vita vegetativa allo stesso titolo e forse solo con diverso significato biologico delle tallospore, dei conidi, ecc. senza rapporti diretti con forme perfette di moltiplicazione come si ha in alcune specie dei generi *Sclerotium*, *Rhizochtonia*, ecc.

Poco si sa intorno al significato intimo degli sclerozi; si è tradizionalmente ritenuto che essi rappresentino delle forme di ibernazione o, in senso più generale, delle forme di resistenza del fungo che li produce, indipendentemente dal fatto che possano essere anche sede di deposito di materiali di riserva, atti a superare periodi e condizioni di vita critici che potrebbero essere letali a forme fungine non particolarmente difese. Ma non sappiamo se e quanto queste idee sieno giustificate. Certo si è che l'interpretazione è già anteriore al Leveillé (1843) e data forse dal tempo della creazione del genere *Sclerotium* Tode nel 1790. Leveillé la riassume scrivendo che gli sclerozi „sont des productions végétales, des champignons arrêtés dans leur dévelopment, ou plutôt a mycelium condensé, dont la nature se sert pour la conservation des éspèces, mais qui, développés dans des circonstances peu favorables, en attend de meilleurs pour arriver à son état parfait".

Del resto, la forma più compatta dello sclerozio in cui tutte le cellule hanno perso quasi completamente la loro individualità (struttura paraplectenchimatica o pseudoparenchimatica secondo Gäuman, 1926) o in quella in cui la conservano ancora parzialmente (struttura prosoplectenchimatica o prosenchimatica) possono coesistere nello stesso sclerozio (ad esempio in quelli della *Claviceps purpurea*), rispettivamente nello strato corticale ed in quello assiale, o formare due stadi successivi di evoluzione di uno stesso sclerozio (fig. 3).

Ammessa l'identità tra i „grani" dei micetomi e gli „sclerozi" fungini, è evidente che l'affinità del genere *Madurella* con gli altri funghi dovrà ricercarsi tra i miceti atti a produrre sclerozi. Meglio quindi che la definizione di questi organi data da De Bary, citata da Gammel (1927), varrebbe riprendere quella più generale e più lata ancorchè più vecchia di Leveillé (1843) che definisce gli sclerozi come delle „productions végétales de nature fongueuse, qui se présentent sous la forme globuleuse, lobée, aplaties plus ou moin irrégulières, d'une consistence dure, ferme, quoique charnue".

Non crediamo invece che le forme clamidosporiche (intercalari od apicali) del mice-

lio o quelle degli sclerozi possano servire di base ad una differenziazione generica di forme fungine maduromicosiche, in generi ove manchino o sieno rare di fronte ai generi ove sieno frequenti od abbondanti. Certe forme di moltiplicazione che sono le più inferiori (sia perchè meno evolute, sia perchè involute), si hanno in comune tra molti e disparatissimi generi fungini che, negli stadi iniziali, non hanno organi vegetativi (di crescita e di moltiplicazione) come ne formeranno a maturità. Cosi per esempio per molte demaziacee, per qualche mucedinea (oltre che per pochi altri Deuteromiceti ed Ascomiceti), Martin (1929) ha potuto accertare sperimentalmente l'esistenza di stadi fumagoidi e di stadi lievitiformi; e tra i quindici generi distinti dal micologo americano è compreso pure il genere *Sclerotium*. Sono questi gli stadi che Briosi e Farneti (1907) avevano incluso nei generi *Pseudofumago* e *Pseudosaccharomyces*, connessi a stadi più evoluti. Leveillé (1843) insiste molto (contrariamente all' opinione di qualche micologo del suo tempo, ma d'accordo non quella di altri) che tanto negli sclerozi di *Sclerotium* come in quelli di *Rhizoctonia* non vi è la più piccola traccia di fruttificazione allo infuori del micelio, nè interna nè esterna ed in particolare non vi è traccia di spore. Ma per spore non intendeva le „clamidospore" perchè qualche anno avanti Duchaisne (1837), forse nel primo lavoro in cui si studia l'anatomia degli sclerozi, descrive e figura benissimo (tavola IX fig. 17—81) le „cellule" od „utricoli" degli sclerozi di *Rhizoctonia rubiae* Lév. che parassita le piante di garanza, articolati e figurati pure isolatamente.

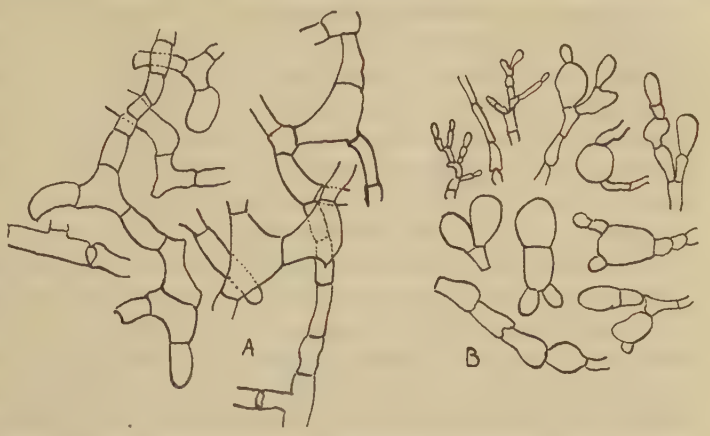


Fig. 3. *A*) Ife mature di *Rhizoctonia solani* Kühn, nello stadio iniziale di formazione dello sclerozio (da F. J. F. Shaw, 1912); *B*) Elementi dei grani neri di *Madurella mycetomi* (Lav) Brumpt (da E. Brumpt, 1905; ridotta e schematizzata da E. Brumpt, 1927).

Da quanto si è detto sino ad ora il genere *Madurella* nel senso da noi dato a questo genere ha un certo numero di caratteristiche che permettomo di definirgli un posto (provvisorio in quanto facente parte di forme fungine imperfette, ma non provvisorio in quanto „genere medico") nei quadri attuali di classificazione dei funghi, togliendolo dallo stato di ambiguità in cui è venuto a trovarsi sino ad ora.

Delimitazione e caratteristiche dei generi Madurella e Indiella

La posizione sistematica che, in seno ai quadri della micologia medica è stata assegnata ai due generi in discussione, ha sofferto qualche variazione a secondo degli studiosi che se ne sono occupati. Limitandoci a quelli più recenti, Brumpt (1927) ha assegnato a *Madurella* ed *Indiella* una situazione nei Thallosporei Arthrosporei, e nel 1936 il ha inseriti tra gli „ifomiceti ad affinità incerte". Tale seconda situazione è forse più logica di quella del Manuale alla precedente edizione secondo la quale *Madurella*

ed *Indiella* si sarebbero trovati vicini non solo a *Mycoderma* ed a *Trichosporum* ma addirittura a *Coccidioides* e a *Piedraia*.

Castellani (1927—28) si è attenuto ad un ordinamento analogo, ma ha escluso dal gruppo dei Thallosporei-Arthrosporei il genere *Mycoderma*.

Vuillemin (1931) il quale, come è noto, ammette una „classificazione normale" dei funghi, basata sullo studio dell' apparato riproduttore, e delle „classificazioni ausiliarie" (tra le quali la „classificazione medica") basate (secondo quanto scrive a pag. 49—50) sulla patogenicità e sul sistema vegetativo od apparato miceliale dei funghi, ammette nella famiglia delle „Madurellées" (Madurellaceae) i generi *Madurella* Brumpt, *Actinomyceton* Vuillemin e *Gliomyceton* Vuillemin.

Nannizzi (1931) stabilisce come Vuillemin una famiglia Madurellaceae che dice „provvisoria". Nel repertorio del 1934 lo stesso Autore ammette nell' ordine Hyphales, sottordine Thalloconidiales, sezione Arthroconidiae, sottosezione Arthroconidieae Mucedineae, la Famiglia Trichosporaceae Nannizzi 1931 con il genere *Trichosporum*, la Famiglia Indiellaceae Nannizzi 1931 con il genere *Indiella* Brumpt 1906; nella sottosezione Arthroconidieae Dematieae la Famiglia Madurallaceae Vuillemin 1931 con il genere *Madurella* Brumpt, 1905 emend. Pinoy 1918; in appendice, con incerta sede, il genere *Sarcinomyces* Oho 1919.

Dodge (1935) classifica i due generi negli Hyphales Toruleae Saccardo 1886, insieme a *Coniosporium*, *Hormiscium*, *Torula*, *Pullularia*, *Hemispora*, *Dematium* e *Cladosporium*.

Infine Almeida (1939) non entra in merito alla classificazione limitandosi distinguere, secondo Langeron, la Maduromicosi a grani neri con i generi *Madurella Torula*, *Glenospora*, *Aspergillus* e *Penicillium*; la Maduromicosi a grani bianco-giallognolo con i generi *Monosporium*, *Indiella*, *Aspergillus*, *Allescheria*, *Acremonium* e *Cephalosporium*; le Maduromicosi a grani vermigli in cui include il genere monotipico *Rubromadurella* Talice 1935 e le actinomicosi.

Come si vede da questo breve esame le opinioni in merito alla posizione sistematica di *Madurella* ed *Indiella* (e dell' affine *Rubromadurella*) sono molto divergenti, ma comunque non mai oggetto di un esame un poco approfondito.

Non sappiamo neppure se il nome di famiglia di Madurellaceae debba attribuirsi a Vuillemin o a Nannizzi, la data di pubblicazione di entrambe essendo quella del 1931. Però Nannizzi nel repertorio del 1934 lo attribuisce a Vuillemin 1931 mentre invece la comunicazione verbale di Nannizzi inserita negli atti a stampa della Reale Accademia dei Fisiocritici di Siena è datata del 27 marzo del 1931.

Riportiamo in appendice l'opinione di Castellani e Chalmers (1931) i quali ammettono i due generi „provvisori" *Madurella* ed *Indiella* nientemeno che nelle Perisporiaceae, vicino a *Penicillium* e *Aspergillus* (incluso *Sterigmatocystis*), opinione che sembra essere anche quella di Sartory (1922).

Ricordiamo pure che Grigoraki (1925) avendo studiato un ceppo di *Madurella* sp. fornitogli da Pinoy (e che crede essere la *M. tozeuri*) non trovò morfologicamente altro che artrospore catenulate e delle più rare ife semplici di solito di calibro uniforme, ma talvolta ad estremità ringonfiate con aspetto di clave. Nelle colture più vecchie le ife sottile a calibro uniforme sono più abbondanti che quelle delle colture giovani. Le artrospore e sopratutto le clamidospore sono tutte mononucleate e posseggono glicogeno che le riempie, salvochè nella regione nucleare; la membrana è cutinizzata. Grigoraki conclude che le affinità di *Madurella* devono ricercarsi nel genere *Malassezia*.

Dal che la giustificazione delle nostre conclusioni che, provvisoria quanto si voglia

la classificazione ed il tipo puramente medico, i divari di opinione sono troppo notevoli.

E' subito il caso di procedere ad una prima limitazione del genere *Madurella* inclusi *Rubromadurella* ed *Indiella*. Nel significato originario attribuito da Brumpt a quel genere (il successivo emendamento di Pinoy, 1912, non addusse variazioni nella portata micologica di questo), si intendeva un gruppo di funghi riproducentisi mediante ife miceliche (includendovi le forme tallosporiche seriate od eventualmente più tardi libere) e sclerozi, senza nessuna altra forma di moltiplicazione che quella per frammenti di ifa, inclusi quegli speciali frammenti di ife che sono le clamidospore. Le prime specie descritte o aggregate a *Madurella* rispondevano a questi requisiti, poi si ammisero delle specie che, pur essendo state trovate in forme cliniche affini od identiche alle maduromicosi (e la definizione di questa malattia data da Chalmers e Archibald ne aveva ampliato la portata), avevano altre forme di moltiplicazione, anche se imperfette (conidi) e persino delle forme per fette (ascospore). All' inizio si potè supporre trattarsi di contaminazione di colture ed eventualmente di materiali di semina, e l'ultimo ad esprimere un dubbio del genere sembra sia stato Vuillemin (1931). In effetto, tale sospetto poteva essere giustificato in riguardo all' *Aspergillus*(?) del Bovo (1906) (*Aspergillus fumigatus* Bovo) che non si conosceva in coltura pur essendo stato trovato in un tipico caso di „Piede di Madura" e che Brumpt (1910) pur notando le differenze tra i grani di questo caso ed i soliti grani neri delle Maduromicosi, riportava a *Madurella* (*M. Bovoi* Brumpt). Altrettanto dicasi per l'*Aspergillus Bouffardi* Brumpt non coltivato, che Dodge (1935) riporterà a *Madurella Bouffardi*. Si noti inoltre che un *Aspergillus* era stato isolato da due casi di Maduromicosi nel Salvador da Peralta Lagos e Reina Guerra. Pure sospetto poteva apparire il caso del micetoma da penicillio il cui agente venne considerato come *Penicillium micetomagenum* Mantelli et Negri 1915, e Negri 1921, che però contrariamente a quanto si è avuto per gli Aspergilli non è stato riferito a *Madurella*. Anche Chatterije (1912) avrebbe ottenuto una forma conidica da grani neri di un micetoma; ma, come scrisse Pinoy (1923), la illustrazione botanica è del tutto insufficente alla classificazione micologica del fungo isolato che Gammel (1927) dubita potesse essere una *Glenospora*.

Tralasciando dunque di tenere in conto questi casi dubbi o critici, restano cruciali le prove colturali effettuate dalla Shear (1921) la quale a mezzo di grani neri ottenne in coltura una specie del genere *Allescheria* Saccardo (una Eurotiea conosciuta pure come *Eurotiopsis* Constantin 1897, non Kasten 1889 ed *Eurotiella* Lindau, 1900), da lei descritta come *A. Boydii* avente due forme coniche; una mucedinea o *Cephalosporium Boydii* Shear ed una stilbacea o *Dendrostilbella Boydii* Shear. Più tardi il micologo americano studiò (1922) una seconda specie non nominata ma che Vuillemin (1931) riporterà come *Allescheria Sheari* Vuill. („*Scheari*" per errore nella dizione originale). Lo stesso Vuillemin trovò modo di complicare le cose riportando apparentemente con scarse basi giustificative ad *Allescheria* pure il vecchio ed enigmatico *Saccharomyces Blanchardi* Guiart e trovando che l'*Allescheria Boydii* Shear possedeva una terza forma sussidiaria di moltiplicazione del tipo *Scopulariopsis*, mentre la *A. Sheari* ne aveva una del tipo *Stilbella*.

In tal modo anche tenendo conto nel debito modo di tutti i casi dubbi qui sopra esposti, non pare possibile escludere che dei micetomi del tipo „Piede di Madura" in senso lato possano essere dovuti a funghi ben distinti da *Madurella* e da *Indiella*.

Per conseguenza nel genere *Madurella*, che pareva dovesse includere solo dei funghi definiti, nella sistematica saccardiana, come le forme più degradate o meno evolute dei miceti (i cosidetti „Mycelia sterilia") sono venuti ad inserirsi delle specie che hanno

delle forme di moltiplicazione più elevate, per conidi su conidiofori isolati o variamente aggregati e possibilmente connessi con forme ascofore.

Possono tali funghi essere ancora inclusi in *Madurella*?

E' evidente di no per quelli che hanno certamente una connessione con gli Ascomiceti; ma è pure logico negarlo per quelli che producono in un qualsiasi stadio della loro vita „in vivo" o in coltura, dei conidi.

Le Regole Internazionali di Nomenclatura Botanica, dal punto di vista nomenclatoriale, prevedono solo il caso delle forme perfette di moltiplicazione (ascofore o basidiofore); ma nell' uso si è venuta a stabilire una gerarchia di valori tassonomici in base alla presenza delle diverse forme di moltiplicazione. per cui la forma in qualche modo più evoluta (o meno regredita) delle altre è quella che stabilisse l'assegnazione generica.

Senza stare a citare degli esempi basterà ricordare come gli stadi miceliari demazioidei (ife miceliche con o senza clamidospore catenulate od isloate, apicali od intercalari), che pur sono in comune a molte Dematiaceae (ad ascomiceti ed altri), nonchè le loro corrispondenti forme mucedinee (più rare delle precedenti) non danno diritto ad una posizione generica basata su di esse, qualora esista una forma più progredita di moltiplicazione, cioè una forma conidica (in senso lato).

Ne consegue che, secondo la nostra opinione, dal genere *Madurella* (includendo *Rubromadurella* e *Indiella*) debbono essere escluse le seguenti specie o forme:

1) **Madurella apiosperma** (Sacc.) Vuill., 1931.
   = *Scedosporium* (*Monosporium*) *apiospermum* Saccardo, 1914.
   = *Indiella americana* Delamare et Gatti, 1929.
   = *Madurella americana* Vuill., 1931, non Gammel, Miskdjan et Thachter, 1926.
   = *Aleurisma apiospermum* Maire, apud Montpellier et Gouillon, 1921.
2) **Madurella Bovoi** Brumpt, 1910.
   = *Aspergillus fumigatus* (*Aspergillus* sp. gruppo *fumigatus* o *niger* Bovo, 1906).
3) **Madurella Bouffardi** (Brumpt) Dodge, 1935.
   = *Aspergillus Bouffardi* Brumpt, 1906.
4) **Indiella somalensis** Brumpt, 1906 („somaliensis").
   = *Indielopsis somaliensis* Brumpt, 1913.
   = *Nocardia somaliensis* Chalmers et Christopherson, 1916.
   = *Streptothrix somaliensis* Mischer, 1917.
   = *Discomyces somaliensis* Neveu-Lemaire, 1921.
   = *Actinomyces somaliensis* Brumpt, 1927.

Le specie o forme che debbono essere incluse in *Madurella* (ed *Indiella*) senza pregiudizio per la loro eventuale identità (da accertarsi per mezzo di revisioni comparative dei ceppi in coltura che sino ad oggi mancano) sarebbero le seguenti [1]):

[1]) Nota: Sulla posizione sistematica di *Glenospora khartoumensis*.

Questa specie è stata descritta da Chalmers e Archibald (1916), il materiale di coltura essendo stato prelevato da un caso di Maduromicosi a grani neri. Questi non differiscono, nella loro struttura generale, dagli sclerozi di altri funghi: sono composti di una porzione centrale di color chiaro e di una porzione corticale spessa, scura e striata in senso radiale. La parte midollare è formata di segmenti micelliari di color chiaro, ramosi e in parte fusi insieme, misti a clamidospore di forma varia (da sferica ad ovata ad irregolare), provviste di una tunica ingrossata; la striatura della porzione corticale è date dalle ife e si irradiano verso la periferia. Le ife miceliche sono di 2—3 μ di diam., piuttosto corte (6—8 μ di lunghezza), e talvolta (specialmente nelle porzioni periferiche del grano) ingrossate a clave; le clamidospore sono poco frequenti, poste intercalarmente lungo il decorso delle ife, di colore scuro, e di 7 μ di diam. o di 7 × 14—15,5 μ.

In coltura il fungo produce delle ife miceliche bianche, che si moltiplicano ispessen-

1) **Madurella mycetomi** (Laveran) Brumpt, 1905.
= *Streptothrix mycetomi* Laveran, 1908.
Coltivata più volte e nota in Europa (Italia), Asia (India), Africa (Algeria, Tripolitania, Tunisia, Madagascar, Somalia, Senegal) e in America (Brasile e Stati Uniti); la *Madurella rifanum* Gastaminza, 1929 è affine a questa specie, ed è stata isolata da un micetoma marocchino.

dosi e virano al grigiastro sino al bruno-scuro; il pigmento si diffonde pure nel mezzo colturale; esse sono di 1,5—3 μ di calibro e, nelle colture vecchie giungono sino ad oltre 4 μ di diam. Sono abbastanza densamente settate, i setti essendo situati a distanze variabili, in media 12 μ, ma pure sino a 28 μ. Nelle colture vecchie sono presenti delle clamidospore di color chiaro o oscuro, di 11 × 14 μ. In vecchie colture su patata delle spore sono situate anche alla estremità di ife o lateralmente, essendo sessili o portate da un filamento micelico, di forma troncato-ovata (non o raramente sferoidea). Le ife sporogene sono settate e ramificate e, se la ramificazione è binaria o ternaria, si ha una conformazione che ricorda vagamente un verticillo semplice (fig. 4).

Gli Autori discutono abbastanza diffusamente sulla natura di queste spore secondo le idee di Vuillemin, giungendo alla conclusione cheesse debbono ritenersi come aleuriospore (aleurie) sia per la relativamente ampia base di impianto della spora con la ifa madre, sia per la loro persistente aderenza ad essa anche se i filamenti micelici sono maneggiati senza precauzioni. Questa interpretazione, che forma poi la base dell' assegnazione del fungo al genere *Glenospora* ci pare difficilmente sostenibile; ma la colpa non può imputarsi ai due scienziati inglesi, ma bensi alla poca chiarezza iniziale del concetto di aleuria che si è poi gradatamente (ma non completamente) precisato a mano a mano che gli organi di moltiplicazione asessuata dei funghi erano meglio conosciuti nella loro genesi e nella loro essenza. Ci riserviamo di discutere più completamente la questione delle aleurie in altra contribuzione e precisamente a propositio della revisione di *Glenospora* e delle specie assegnate a tale genere. Per ora ci limitiamo a citare le idee dello stesso Vuillemin e messe in vari tempi.

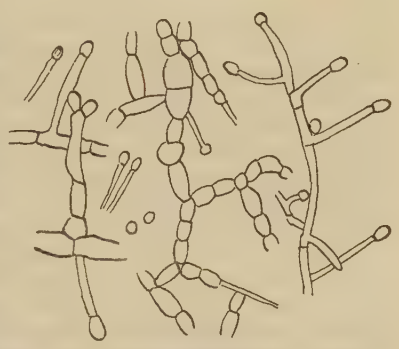


Fig. 4. Ife miceliche e clamidospore di *Glenospora khartoumensis* Chalm. et Arch. (da A. Y. Chalmers e R. G. Archibald, 1916, schematizzata dalle microfotografie).

Chalmers e Archibald interpretano tali spore come conidi in quanto non sono capaci di dare origine a nuove spore o ad ife quando sieno attaccate al micelio generatore e, poichè non possono sistemarle tra i „conidia vera", le definiscono quali aleuriospore. È ciò era giustificato secondo le vedute iniziali di Vuillemin (1911); ma le aleurie, interpretate in tale modo, male si sarebbero differenziate, in molti casi almeno, dalle artrospore semplici o clamidospore terminali. Infatti questo stesso Autore (1921) descrivendo la *Glenospora gandavensis*, la delimita ulteriormente e ne precisa il significato, pur essendo molto più cauto su una netta differenziazione tra clamidospore terminali ed aleurie; egli scrive infatti che „la regularité des chlamydospores terminales, reliées d'ailleurs par des transitions aux chlamydospores latérales et intercalaires polymorphes, permet tout au plus de les distinguer parmi les arthrospores sous le nom d'aleuries". E, nella descrizione delle specie, il micologo francese insiste parecchio nel fatto che le aleurie non sono capaci di isolarsi dalle ife generatrici, se la coltura è lasciata in completo riposo, mentre si distaccano completamente al più piccolo urto che ricevono o durante le manipolizioni; anzi, formando una „poudre farineuse d'aleuries blanches" nell' *Aleurisma lugdunense* Vuillemin (1931).

Da ciò deriva che una delle differenze tra aleuria e conidio è che quest'ultimo a maturità si distacca dall' ifa generatrice e quella non si isola a meno che non sia urtata; e tra aleurie e artrospore (oidi e clamidospore) è che queste ultime non si isolano mai dall' ifa madre cui sono durevolmente connesse; anzi il tentativo di isolarle ha spesso

2) **Madurella Ikedae** (Ikedai) Gammel, 1927.
Coltivata negli Stati Uniti una sola volta.

3) **Madurella americana** Gammel, Miskdjian et Thatcher, 1926.
= *Acladium americanum* Ota, 1928.
Coltivata in un caso del Texas (Stati Uniti d'America); la *Madurella Lackawanna* Hanan et Zurett, 1938, isolata una volta nell' America del Nord è affine a questa specie ed è stata isolata da un paziente indiano.

4) **Madurella Tozeuri** (Nicolle et Pinoy) Pinoy, 1912.
= *Oospora Tozeuri* Nicolle et Pinoy, 1908.
Coltivata e nota in Africa (Tripolitania, Tunisia).

5) **Madurella khartoumensis** (Chalmers et Archibald) nobis, n. comb.
= *Glenospora khartoumensis* Chalmers et Archibald, 1916.
= *Trichosporium khartoumensis* Dodge, 1935.
Coltivata e conosciuta soltanto per l'Africa (Soudan).

---

come conseguenza l'asportazione di un pezzetto dell' ifa madre, dal che l'aspetto di spore caudate. (Sarebbe necessario fare un' altra eccezione, poichè gli „oidii" maturi, che pur rappresentano le meno organizzate forme di tallospore, si isolano naturalmente a maturità, pur conservando, di solito e più o meno esattamente, l'ordine e la posizione che avevano nell' ifa madre; cosi, per esempio, nelle specie di *Geotrichum*. In tal caso, la differenza tra oidio ed aleuria stà nell' organizzazione più primitiva del primo rispetto alla seconda: quella conserva tutte le caratteristiche del micelio per forma, spessore, per struttura della parete ecc., di cui costituisce dei semplici frammenti appena squadrati e conservando più o meno integralmente le superfici troncati d'unione reciproca).

Deve ancora tenersi in conto che la non separabilità delle clamidsopore fra loro o dalle ife madri non deve prendersi alla lettera; poichè degli organi a fine riproduttivo e non suscettibili di rendersi in qualche maniera autonomi dall' organismo che li ha generati sarebbero mali interpretabili. E forse sarebbe qui il caso di distinguere con Curzi dei cellarioli e delle oidalee a funzione non riproduttiva dalle cellule a funzione riproduttiva organica.

Per i nostri fini è sufficiente chiarire questo punto ed ammettere tale distinzione, poichè, più tardi ancora (1931) Vuillemin modificò nuovamente, sia pure solo in parte, il concetto di aleuria ammettendo, per la *Glenospora gandavendis*, delle aleurie anche multiple e seriate e disposte a verticillo.

Attenendoci dunque alle idee di Vuillemin sulle aleurie, espresse nel 1921 (e quindi in un lavoro pubblicato posteriormente a quello di Chalmers e Archibald) ne consegue che le spore da questi Autori interpretati come aleurie sono in realtà delle clamidospore terminali, cioè delle tallospore che, sia per essere giovani, sia per essere atrofiche, hanno una scarsa differenziazione della tunica esterna, per consistenza e spessore da quella delle ife miceliche e differiscono quindi dal tipo solito delle clamidospore intercalari, a meno che non si tratti di oidalee invece che di vere tallospore.

D'altra parte pur non avendo occasione di studiare personalmente le colture del fungo di Chalmers e Archibald, anche l'abito del fungo, dalla descrizione e dalle fotografie, differisce notevolmente da quello *Glenospora* [*G. Gammeli* Poll., *G. lanuginosa* (Cast.) Agost., *G. graphii* Vuill., ecc.], e della *Glenosporella* (*G. dermatitidis* Agost.) che abbiamo potuto rivedere personalmente.

Non ci resta quindi altro che creare la combinazione *Madurella khartoumensis* (Chalm. et Archib.) nobis, in quanto questa specie pare differente dalle *Madurella* già note, per quanto, non si possa affermare nulla di certo poichè manca una revisione monografica d'insieme, in specie del lato micologico, di questi microorganismi. Deve pure notarsi che i due scienziati inglesi posero questa specie solo a titolo provvisorio nel genere *Glenospora*, non avendo potuto ottenere materiale di comparazione.

Una specie che si trova nelle stesse condizioni della *Madurella khartoumensis* ed alla quale è molto affine, sembra essere la *Glenospora Clapieri* Catanei in Montpellier et Catanei (1927) (= *Trichosporium Clapieri* Dodge, 1935) e per la quale si potrebbe proporre il nuovo binommio *Madurella Clapieri* (Catanei) nobis.

6) **Madurella tabarkae** Blanc et Brun, 1919.
Coltivata da un solo caso noto per l'Africa (Tunisia).
7) **Madurella Ramiroi** Piraja da Silva, 1919.
Coltivata e nota solo in America (Brasile).
8) **Madurella Oswaldoi** Parreiras Horta, 1919.
Coltivata e nota soltanto in America (Brasile).
9) **Madurella Mansoni** (Brumpt) Vuillemin, 1931.
= *Indiella Mansoni* Brumpt, 1906.
Non coltivata e nota solo per l'Asia (Annam, Cina ed India).
10) **Madurella Reynieri** (Brumpt) Vuillemin, 1931.
= *Indiella Reynieri* Brumpt, 1906.
Non coltivata e nota solo per l'Europa (Francia, Grecia).
11) **Madurella Brumpti** (Piraja da Silva) nobis, n. comb.
= *Indiella Brumpti* Piraja da Silva, 1922.
Non coltivata e nota solo per l'America (Brasile).
12) **Madurella Langeroni** (Talice) nobis, n. comb.
= *Rubromadurella Langeroni* Talice, 1935.
Trovata una sola volta nell' America (Uruguay) e non coltivata [1]).

In tal modo è possibile procedere ad una delimitazione di *Madurella* nel senso di escludere le specie che hanno altre forme vegetative o sessuate di riproduzione oltre a quelle clamidosporiche e scleroziali (miceliali), ampliandone il significato onde includervi le specie a grani bianchi o chiari (*Indiella*)e rossi (*Rubromadurella*) la cui posizione in generi distinti non è giustificata. Eccone la diagnosi:

MADURELLA Brumpt (1905), emend. Pinoy (1912) et nobis.
Funghi endozoi filamentosi, a micelio chiaro od oscuro, settato e ramoso producente solamente clamidospore (intercalari od apicali, solitarie o seriate) e sclerozi („grani") chiari o scuri in natura, nei tessuti o in coltura o nei due mezzi, senza possedere altre forme moltiplicative. Forme metagenetiche a stadio ignoto.
Tipo: *Madurella mycetomi* (Laveran) Brumpt 1905.

Per comodità di classificazione ed avuto riguardo anche a qualche particolarità biologica di alcune delle specie, possiamo suddividere il genere *Madurella* in sottogeneri (o sezioni) che, pur non rompendo l'omogeneità del genere, portano a distinguere e ad aggregare abbastanza naturalmente le varie specie o forme isolate o descritte. Tale suddivisione sarebbe basata sul carattere più evidente nelle colture non meno che nei tessuti, permettendo quindi la determinazione della specie anche senza l'isolamento del fungo: sulla presenza di sclerozi nelle colture e nei tessuti o solo nei tessuti e sul loro colore. Tale suddivizione porterebbe a queste delimitazioni:

1) **Madurella** subg. **eumadurella** nobis, n. subg.
sclerozi di vario colore prodotti nelle colture di laboratorio e nei tessuti viventi.
Tipo: *Madurella* (*Eumadurella*) *mycetomi* (Laveran) Brumpt, 1905.
2) **Madurella** subg. **pseudomadurella** nobis, n. subg.
sclerozi neri o scuri prodotti solamente nei tessuti viventi.
Tipo: *Madurella* (*Pseudomadurella*) *Oswaldoi* Parreiras Horta, 1919.

[1]) Non prendiamo qui in particolare considerazione le specie dubbie quali la *Madurella algiris* (Blanchard) Dodge, 1935, isolata da un micetoma a grani neri in Algeria; la *Madurella* sp. Silva, 1922, isolata da grani neri di un micetoma brasiliano (Bahia); la *Madurella* sp. Delamare e Gatti, 1931, isolata da un micetoma a grani neri in Paraguay.

3) **Madurella** subg. **rubromadurella** (Talice) nobis, n. comb.
= *Rubromadurella* Talice (genus), 1935.
sclerozi rossi o purpurei prodotti solamente nei tessuti viventi.
Tipo: *Madurella* (*Rubromadurelle*) *Langeroni* Talice, 1935.

4) **Madurella** subg. **Indiella** (Brumpt) nobis. n, comb.
= *Indiella* Brumpt (genus), 1906.
sclerozi bianchi giallastri o chiari prodotti solamente nei tessuti viventi.
Tipo: *Madurella* (*Indiella*) *Mansoni* Brumpt 1906.

In tal modo nel sottogenere *Eumadurella* vengono ad includersi tutte le specie del genere coltivate, che sono poi quelle a grani neri, bruni, in genere oscuri. Negli altri tre sottogeneri sono incluse le specie che non si coltivano o non sono ancora state coltivate, che sono quelle aventi gli sclerozi bianchi o gialli sino a rossi e purpurei.

Chiave analitica delle specie del genere Madurella

£) Sclerozi formati nei tessuti ed in coltura
sottogenere **Eumadurella** Cif. et Red.
I) Sclerozi neri abbondanti sviluppantisi completamente in coltura
A) Sclerozi di 0,5—1 mm. di diam., non aggregati in masse; clamidospore di 2—5 μ di larghezza
Madurella micetomi (Laveran) Brumpt, 1905
AA) Sclerozi spesso aggregati in masse di 3—5 mm. di diam.; clamidospore maggiori, sino a 27 μ.
M. americana Gammel, Miskdjian e Thatcher, 1926.
II) Sclerozi rari o poco sviluppati o incompletamente formantisi
A) Colture cerebriformi bruno-scure
Madurella Ramiroi Piraja da Silva, 1919
AA) Colture liscie o ondulate, mai cerebriformi
B) Azione liquefacente sulla gelatina
Madurella Tozeuri (Nicolle et Pinoy) Pinoy, 1912.
BB) Azione non liquefacente sulla gelatina
Madurella tabarkae Blanc et Brun, 1919

ff) Sclerozi formati solo nei tessuti; sclerozi neri o colorati, non bianchi ne' rossi.
$) Sclerozi scuri sino a neri, mai rossi o bianchi
Sottogenere **Pseudomadurella** Cif. et Red.
I) Colonie radiate, da giallo sporco a porporine
Madurella Oswaldoi Parreiras Horta, 1919
II) Colonie liscie da bianche a grigie o brune
Madurella khartoumensis (Chalmers et Archibald) Cif. et Red., 1940
$$) Sclerozi bianchi
Sottogenere **Indiella** Brumpt (come genere).
I) Sclerozi di forma lenticolare o reniformi, durissimi, 0,20—0,25 mm. diam.
Indiella Mansoni Brumpt, 1906
II) Sclerozi di forma dapprima sferica poi vermicolari aggrovigliati di 1 mm. di diam. o meno
Indiella Reynieri Brumpt, 1906

III) sclerozi di forma globosa, 0,6—0,8, mm. di diam. di consistenza molle

Indiella Brumpti Piraja da Silva, 1922

$$$) Sclerozi rossi

Sottogenere **Rubromadurella** Talice (come genere).
Rubromadurella Langeroni Talice, 1935

Il ceppo di *Madurella mycetomi* isolato da Noc e Jouenne (1922) da un caso del Senegal presenta, dalle descrizioni delle colture, tali variazioni da far pensare o che la specie è cosi polimorfa e variabile da portare a supporre che varie di quelle descritte sotto altri nomi potrebbero rientrarvi, o che gli studiosi francesi abbiano avuto a che fare con una specie diversa da *M. mycetomi*. Infatti gli sclerozi sarebbero di un diametro variabile da quello di una capocchia di spillo sino ad un pisello (invece che 0,5—2 mm., ceppo Brault); le clamidospore sono qui di 16—25 μ di diam. (invece che 7—12 μ ceppo Brault 1912—13); liquefà la gelatina (il ,,ceppo Yazbek, 1920, non liquefà); l'optimum di temperatura è 38,5—39°C. (37°C. nei casi Brault e Yazbek) e il trattamento iodurico ha avuto effetto curativo (negativo nel caso Yazbek). Le inoculazioni sono state negative (come nel caso Brault ma contrariamente a quello di Yazbek dove l'inoculazioni endoperitoneali nel coniglio hanno avuto esito positivo). E' perciò che il ceppo Noc et Jouenne (1922) deve probabilmente essere riferito ad un' altra specie.

Con qualche dubbio prendiamo in considerazione la *Madurella Oswaldoi* Parreiras Horta (1919) descritta su un fungo isolato da un "mycetoma pedis" nel Brasile da Oswaldo Cruz, che non forma sclerozi in coltura e le cui colonie per forma e per colore non sono quelle del tipo della vera *Madurella*. E' possibile che la *Madurella Oswaldoi* debba essere riferita ad un altro genere.

Altrettanto può dirsi per i casi di Mackenzie (1911) che coltivò il fungo ma non ne diede i caratteri micologici sufficienti alla determinazione; per il microrganismo di Verbely del 1908 studiato da Belak (1919) e che pare essere una *Madurella* nel senso stretto da noi attributio al genere; per il fungo di Solari (1918) dell' Argentina e quello di Busacchi (1912) dell' Italia. A maggior ragione ciò vale per i casi discretamente numerosi di „Piede di Madura" studiati senza l'isolamento del microrganismo e di cui una parte potrebbe essere attribuita a *Madurella*; per una bibliografia recente in proposito rimandiamo al lavoro di Gammel del 1927.

Appendice: Intorno al genere *Chionyphe* Thienmann 1839 (Nov. Act. Leop. **19**, (1), 23, 1839; vedi anche A. Cattaneo en L. Oliva, Di miceti trovati nel corpo umano. Lab. Bot. Critt. Univ. Pavia, **5**, 98, Milano 1888).

L'interesse micopatologico di questo genere sta nel fatto che il primo fungo presunto agente di una Maduromicosi fu denominato *Chionyphe Carteri* Berkeley 1862.

Berkeley descrisse questo fungo nell' Intellectual Observer London **2**, nov. 1862 pag. 248, e ne riferi ulteriormente nel J. of Linn. Soc. London **8**, 139, 1865. Alla descrizione segui in quest' ultimo periodo (l.c. 143) una nota di H. J. Carter.

Berekley cosi descrisse il fungo: „*Hyphasmata ex albo flavo-rubroque, sporangis demum coccinei, sporis breviter fusiformibus*". Ma già Carter concludeva che l'agente della Maduromicosi non era affine al *Mucor stolonifer* quale sarebbe stato il *Chionyphe Carteri*.

T. R. Lewis e D. D. Cunningham (Eleventh Ann. Rep. of the San. Comm. with the Gevern. of India, 1875; Pathol. Res., in memoriam. London, 337, 1888) confermarono che *Chionyphe* non aveva nulla a che vedere con i grani neri o gialli della Maduromicosi di Carter; e nel 1876 Berkeley opinava allo stesso modo. Chalmers e Archibald (1916), confermano che *Chionyphe Carteri* è una *Mortierella* o un *Mucor*, senza rapporti con i grani delle Maduromicosi. Altrettanto concludono Castellani e Chalmers (Ma-

nual of Trop. Med. a. Hyg., 1919) e Saccardo che nella Sylloge Fungorum (vol. **15**, p. 87) da il genere come un sinonimo di *Mucor*. Fischer (in Rabenhorst's Krypt.-Flora, **2**, Abt. 4, 372) afferma che *C. bitens* Thienmann, tipo del genere (1839) non è altro che un *Mucor* affine al *Mucor racemosus*.

Questa è anche l'opinione di Dr. E. W. Mason (lettera 4 ott. 1932) il quale gentilmente ci ha favorito la trascrizione delle diagnosi di Berkeley.

In tal modo è d'uopo concludere che il nome generico *Chionyphe* non interferisce affatto, agli effetti della priorità, con quello di *Madurella*. La prima coltura di un fungo del Piede di Madura si deve a Chatterjee (Indian Med. Gaz., **46**, 376—378, Calcutta, 1911) il quale osservò come i grani, seminati su agar nutritivo, aumentano il loro volume sino ad otto volte quello iniziale e si circondano di micelio. Mackenzie (Indian Med. Gaz., **46**, 378—380, Calcutta, 1911) confermò i risultati Chatterjee.

Lo *Streptotrix mycetomi* di Laveran (1902) fu diagnosticato su un caso studiato nel 1901 da Brumpt, Bouffard e Chabaneix, sul quale Brumpt ritornò nel 1905 (C. R. Soc. Biol., **58**, 997—999; Arch. Parasit. **10**, 489—572) creando il genere *Madurella*, tipo *M. Mycetomi* (Lav.) Brumpt. Ma questo fungo fu coltivato per la prima volta da Brault (Bull. et Mém. Soc. Chir., 12 aprile e 14 giugno, 1911, Parigi). Lo stesso Brault (Bull. Mém. Soc. Chir., 28 febbraio; Ann. Dermat. Syphil., 5 serie, **3**, 333—343), coltivava anche l'*Oospora Tozeuri* Nicolle et Pinoy (Arch. Paras., **10**, 437—458, 1908) che già Brumpt aveva riportato a *Madurella*.

E' curioso cha vari decenni più tardi Gelonesi (Ann. Med. Nav. e Colon. **33**, 282, 1927) ricadeva nell' errore di Berkeley coltivando da un micetoma a grani neri della Somalia Italiana un *Mucor mycetomi* al quale attribuì la causa dell' affezione. Naturalmente anche questa specie deriva da materiale di contaminazione, la vera identità del fungo del micetoma somalo rimanendo incognita.

Riassunto

Tracciata la storia dei generi *Madurella*, *Indiella* e *Rubromadurella* si conclude per la completa identità tra i cosidetti „grani" delle Maduromicosi con gli sclerozi dei funghi riferiti ai *Mycelia sterilia* (Agonomiceti) sulla base della loro struttura morfologica in comparazione con gli sclerozi e la morfologia di specie dei generi *Sclerotium* e *Rhizoctonia* ecc. Una ulteriore precisazione si è avuto attraverso l'accertamento che su alcuni mezzi naturali di coltura la *Madurella americana* produce un abbozzo di formazioni a fibbia (clamp-connection) che preludono all' atto sessuale pure arrestandosi prima che venga concluso. Qualche cosa di analogo era già stato osservato da Gammel che non interpretò tale morfologia.

Su questa base si conclude che per lo meno la *Madurella americana*, ma probabilmente anche altre specie di *Madurella*, sono da riferire ai Basidiomiceti e presumibilmente agli Autobasidiomiceti dei quali però non si conosce l'esatto riferimento. Per analogia verso alcuni dei generi di *Mycelia sterilia* sclerozíali può ammettersi l'ipotesi che sia un *Hypochnus* o un *Corticium*, meno probabilmente un *Helicobasidium*. Che si tratti di funghi non adattati all' uomo ed il cui parassitismo è eccezionale è provato dalla rarità dei casi di maduromicosi segnalati di fronte alla frequenza delle possibili infezioni, dalla frequente non patogenicità delle *Madurella* per gli animali da esperimento, ecc.

Ricostituendo l'unità generica di *Madurella* questa viene suddivisa in quattro sottogeneri:

Eumadurella nob. a sclerozi (grani) di vario colore, generalmente neri prodotti nei tessuti viventi e nelle colture;

Pseudomadurella nob. a sclerozi (grani) neri o scuri prodotti solamente nei tessuti viventi;

Rubromadurella (Talice) nob. a sclerozi (grani) rossi o purpurei prodotti solamente nei tessuti viventi.

Indiella (Brumpt) nob. a sclerozi (grani) bianchi o chiari, prodotti solamente nei tessuti viventi.

Su questa base si da una chiave analitica delle specie di *Madurella* sino ad oggi note, e si riporta a *Madurella* anche la *Glenospora khartoumensis.*

In nota si discute la questione di *Chionyphe Carteri* e la duplicazione della attribuzione della Maduromicosi ed una mucoracea con il *Mucor mycetomi.*

Summary

The so-called „grains" of Maduromycosis are equal to the sclerotia of *Mycelia sterilia* (Agonomycetes) chiefly with the sclerotia of *Sclerotium, Rhizoctonia,* and so on, on the base of morphological structure. The probable systematic position of a few species (e.g. *Madurella americana*) amongst Basidiomycetes has been demonstrated the clamp-connections produced on some natural media of culture. The perfect stage of Maduromycosis fungi (at least, of some species) is yet unknown, the greatest affinities tending, apparently, towards Autobasidiomycetes of the genera *Hypochnus, Corticium* and so on.

The generic unity of the genus *Madurella* is builted on the base of subdivision in four subgenera, namely:

1) *Eumadurella* nob. with grains of different color (chiefly black), on living tissues and cultures.
2) *Pseudomadurella* nob. with grains black or dull, produced into living tissues only.
3) *Rubromadurella* (Tal.) nob., with grains red or purplish, produced into living tissues only.
4) *Indiella* (Brumpt) nob., with grains white or bright-colored, produced into living tissues only.

An analytical, provisional key of accepted species has been constructed, including also *Glenospora khartoumensis.*

A short discussion on *Chionyphe Carteri* is appended.

Sumario

Después de un cuidadoso exámen historico de los géneros *Madurella, Indiella* y *Rubromadurella,* se concluye para la total identidad de los „granos" de las maduromicosis con los esclerocios de los *Mycelia sterilia* (Agonomicetos), y particularmente con aquellos de los géneros *Rhizoctonia* y *Sclerotium,* ecc.

Esta idea ha sido confirmada por el hecho que la *Madurella americana* crecida en unos medios naturales de cultivo, produce un bosquejo de connecciones fibuliformes („clamp-connections"), así como habia sido observado por Gammel, pero sin interpretación de esta morfologia. Sobre esta base se concluye que, cuantos menos para la *Madurella americana,* pero aún probablemente para otras especies del género, estos hongos deben referirse a los Basidiomicetes, quizos a los Autobasidiomicetos, sin que sea posible un más afinado refierimiento. Para analogia con otros micelios estériles esclerociales, es posible tratarse de *Hypochnus* o *Corticium,* menos probablemente de *Helicobasidium.*

Reconstituyendo la unidad genérica de *Madurella,* este género fué subdividido en cuatros subgéneros, es decir:

1) *Eumadurella* nob., con esclerocios (granos) de diferente color, generalmente prietos, que se producen en los tejidos vivientes y en los cultivos.
8) *Pseudomadurella* nob., con esclerocios prietos o obscuros, producidos solamente en los tejidos vivientes.

3) *Rubromadurella* (Tal.) nob., con esclerocios rojos o purpurinos, producidos solamente en los tejidos vivientes.
4) *Indiella* (Brumpt) nob., con esclerocios blancos o claros, producidos solamente en los tejidos vivientes.

Sobre esta base hamos producida una clave analitica provisional de las especies aceptadas y hasta la fecha conocidas de *Madurella*, refiriendo a este género tembién la *Glenospora khartoumensis*.

En apendix está discutida aún la cuestión de *Chionyphe Carteri*.

Bibliografia

Aderhold R., Garten Flore, **46**, 114, (1897). — Almeida F. P. de, Mycologia Medica, San Paolo, 1939. — Belák A., CentrBl. f. Bakter., I Abt., **83**, 528, (1919). — Bensaude M., Recherches sur le cycle évolutif et la sexualité chez les Basidiomycetes (1918). — Blanc G. et Brun G., Bull. Soc. path. Exot., **12**, 741, (1919). — Bovo P., Policlinico Sez. Chir., **13**, 97, (1906). — Brault F., Ann. Dermat. et Syphil., serie V, **3**, 333, (1912). — Briosi G. e Farneti R., Atti Istit. Bot. e Lab. Critt., Univ. di Pavia, serie II, **10**, 1—58, (1907). — Brumpt E., Arch. Parasitol., **5**, 151, (1902); Idem **5**, 156, (1902); C. R. Soc. de Biol., **57**, 997, (1905); Arch. de Parasitol., **10**, 489, (1906); Precis de Parasitologie, Paris, Edit. 1927 e 1936. — Busacchi, Atti Soc. ital. chir., Roma, (1912). — Castellani A. a. Chalmers A., Manual of Tropical Med., (1919). — Chalmers A. a Christopherson J. B., Ann. trop. med. parasitol., **10**, 223, (1916—1917). — Chatterijee G. C., Indian Med. Gaz., **46**, 376, (1911). — Curzi M., Boll. R. Staz. Pat. Veget., Roma, **11**, (4), 306—373, (1931). — Delamare G. et Gatti G., Bull. soc. path. exot., **24**, 80, (1931). — Dodge C. W., Medical Mycology, St. Louis, (1935). — Duggar B. M., Ann.. Miss. Bot. Garden, **3**, 1, (1916). — Gammel J. A., Arch. of Dermat., **15**, (3), 241, (1927). — Gammel J. A., Miskdjian H. and Thatcher H. S., Arch. of Dermat., **13**, (1), 66, (1926). — Gäumann E. A., Comparative morphology of Fungi. New York, (1928). — Gastaminza U., Med. de los paisos calidos, **2**, 445, (1929). — Goto K., J. Soc. Trop. Agric., **2**, 165, (1930). — Grigoraki L., Ann. de Sci. Nat., **7**, 165—444, (1925). — Hanan E. B. a. Zurett S., Arch. Dermat. Syphil., **37**, (6), 947, (1938). — Kniep K., Zeitschr. f. Bot., **7**, 369, (1915); **8**, 353, (1916); **9**, 81, (1917). — Laveran A., Bull. Acad. Méd., Paris, **47**, 773, (1902). — Léveillé J. H., Ann. Sci. Nat., Bot., Sec. II, **20**, 218—248, (1843). — Mackenzie K. W., Indian Med. Gaz., **46**, 378, (1911). — Martin G. H., Phytopathol., **19**, (12), 1117, (1929). — Mueller K. O., Arch. Biol. Reichsanst. f. Land u. Forstwis., **9**, (4), 321, (1923). — Nakata K., Bull. Sci. Fak., Kiushu Imp. Univ., **2**, (1), 7, (1926). — Nannizzi A., Com. R. Accad. Fisiocr., Siena, 27 marzo (1931); Repertorio sistematico dei miceti patogeni dell' uomo, Siena, (1934). — Nicolle C. et Pinoy E., Bull. Soc. path. exot., **1**, 95, (1908). — Noc F. et Jouenne, Ann. Inst. Pasteur, **36**, 365, (1922). — Parreiras Horta P., A Patologia geral, (1—4), (1919). — Peyronel B., Nuov. G. Bot. ital., n. s., **46**, (1939). — Pinoy, E, C. R. Acad. Sci., **143**, 1157, (1906); Les champignons des mycetomes, C. R. Congr. Soc. Sav., Paris, (1908); Ann. Dermat. et Syphil., **3**, 341, (1912); Bull. Soc. Path. exot., **6**, 294, (1913); Bull. Inst. Pasteur, **9**, 929, 977, (1913); Premier Congr. Internat. Path. Comp., **2**, 210, (1914). — Pirajà da Silva P., Brasil. Med., **38**, 81, (1919); Tesis, Bahia, (1922). — Pollacci G. e Nannizzi A., I miceti patogeni dell' uomo e degli animali, Siena, (1922 e seg.). — Ruhland W., Arb. aus d. K. Biol. Anstalt f. Land- u. Forstwis., **6**, 71, (1908). — Sartory A., Champginons parasites de l'homme, etc., Strasbourg, (1922). — Semon H. C., Brit. J. Dermat., **27**, 299, (1915). — Shaw F. J. F., Mem. Dep. Agrig. India, Bot. Series, **4**, (6), 115—153, (1912). — Solari E. F., Semana Med., **24**, 573, (1917). — Talice R. V., Ann. Parsit. hum. comp., **13**, 584, (1935). — Thomas K. S., Onderzoeking over *Rhizoctonia*. Electr. Druk. „De Industrie", J. van Druten, Utrecht, 98 pp., (1925); riass. Rev. of Appl. Mycol., **4**, 443, (1925). — Vuillemin, P., Bull. Soc. Sci., Nancy, III, **12**, 151—175, (1911); C. R. Acad. Sci., **173**, (7), 378, (1921); Les champignons parasites de l'homme, etc., P. Lechevalier, Paris, (1931). — Wellensiek S. J., Tijdschr. v. vergelijkende Geneesk., **10**, (2—3), (1924); Tijdschr. over Plantenziekten, **31**, (11), 236, (1925). — Yazbek A. K., Dos Mycetomas. Tese Inaug., San Paolo, (1920).

Nuovi reperti di *Trichosporon* ed osservazioni interno a questo genere.

per

P. Redaelli e R. Ciferri

(*Istituto d'Anatomia ed Istologia Patologica, R. Università di Pavia; Istituto Botanico della Facoltà Agraria, R. Università di Firenze*)

Con le tavole VII e VIII.

(30.VIII.1940).

Dato l'interesse presentato, per la patologia umana, dalle specie del genere *Trichosporon* e dei generi a questo affini o che con esso convergono, ci è parso non inutile indicare qualche reperto di tali fungi in culture inviateci per l'identificazione.

Dei ceppi studiati in questa contribuzione, 3 furono isolati dall' uomo o da casi patologici di esso; gli altri furono invece isolati da substrati non viventi, e precisamente uno da pasta di cellulosa per la manifattura di carta, e due da formaggi pecorini italiani. Pur non potendo escludere che con diverso nome generico sieno stati in precedenza indicati funghi del genere *Trichosporon* isolati da substrati non viventi, ci sembra che sieno questi i primi reperti di specie d'un genere già creduto esclusivamente parassita dell' uomo o degli animali isolati da substrati diversi da questi.

Questo deporrebbe una volta ancora, se ve ne fosse il bisogno, contro una separazione della micologia cosidetta „medica" dalla micologia „non medica", giustificando quindi, nuovamente, la revisione dei funghi „medici" per inquadrarli nei quadri della micologia generale.

Numero del ceppo: N. 57 [N. 102/10*a*) e *b*), Prof. G. Falchi].

Sustrato di isolamento: da cute normale di uomo, nella Clinica Dermosifilopatica della R. Università di Pavia.

Caratteristiche culturali: in agar glucosato „Difco" coltivato a temperatura ambiente le colonie di oltre un mese di età sono molto abbondanti ,profondamente mesenteroidi, o cerebriformi, a circonvoluzioni grossolane ma profonde e quindi molto emergenti dal substrato di cultura; anzi nella parte basale del tubo ove sono molto sviluppate, il substrato è profondamente sconvolto. La patina è umida, brillante ed infine giallognola come il substrato. Nella parte apicale del tubo ove l'agar a becco di clarino è sottile e disseccato, la colonia appare come una stria a margini abbastanza netti con duplice solco longitudinale che per trasparenza si differenzia in una duplice stria giallo-oscura.

In culture in brodo glucosato della stessa età si ha un abbondante sviluppo nel fondo che occupa circa i due terzi della colonia liquida con un deposito mucoso-caseoso discretamente tenace. Il liquido non ha cambiato di colore ma è torbido. Alla superficie non si ha velo ma si osserva una serie di anelli marginali concentrici non nettamente differenziati e piuttosto alti sul livello del liquido.

Caratteristiche micromorfologiche: nelle colture alla Rivalier-Seydel, coloniette nella cui parte periferica si hanno dei lunghissimi pseudomiceli a cellule cliindriche, allungate, formanti un sistema non o scarsamente ramoso; ai punti di giunzione fra l'una e l'altra cellula dello pseudomicelio e precisamente in corrispondenza delle strangolature, si ha per gemmazione laterale una, raramente due o poche cellule ovato-elittiche, apiculate sino a quasi allungate, più raramente delle brevi o brevissime catenelle solitarie o multiple a forcella o raggiate. Data la regolare inserzione delle blastospore,

il quadro, alla periferia delle colonie assomiglia fortemente a quello di forme a tirso dei *Enantiothamnus*; progrendendo verso il centro culture si ha dapprima una più densa formazione di questi stessi pseudomiceli che divergono a fasci coremioidi dalla parte centrale delle culture. La morfologia è identica alla precedente, ma il maggior addensamento degli elementi, la rende meno evidente. Il corpo centrale delle colonie è composto unicamente di dense serie arbuscolari sottili con reperto di blastospore ellittiche, piriformi sino a subelongate che tendono a ricoprire in uno strato omogeneo la superfice libera dello strato di coltura. Negli stadi iniziali l'aspetto può essere anche quello di *Blastodendrion*: le colonie adulte sono intersecate da lunghi e ricchi pseudmomicelii in tutto simili ai precedenti che connettono le singole colonie. Nelle zone di transizione queste dense colonie blastodendroidi si sovrappongono ai fasci quasi stilbacei dei coremi di pseudomicelio.

Caratteristiche biochimiche: assente la fermentazione di idrati di carbonio; assimila bene il maltosio ed il lattosio, meno bene il glucosio, il levulosio, galattosio, saccarosio e raffinosio; molto scarsamente il mannosio.

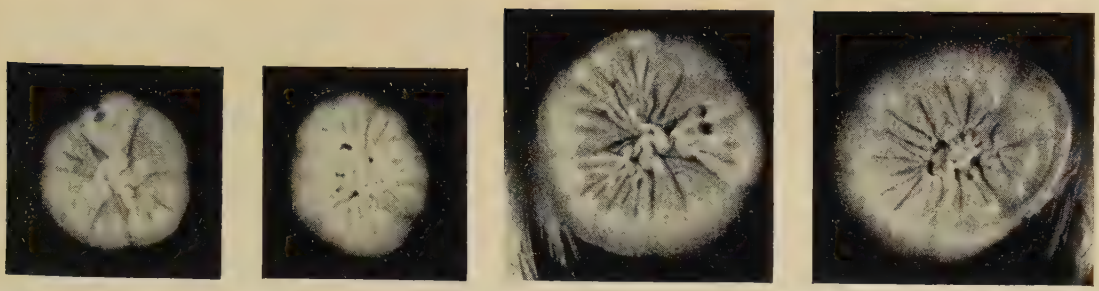
I d e n t i f i c a z i o n e: il ceppo può considerarsi come una forma a morfologia leggermente ridotta di *Trichosporon infestans* (Moses et Vienna) Cif. et Red., 1935.

N u m e r o d e l c e p p o: N. 95 (2) (Dr. G. Callerio da Voghera).

Isolata dal succo gastrico lievemente iperacido in un caso di gastrite poliposa del fondo e della regione cardiale; contemporaneamente a questo ceppo venne isolato dallo stesso succo gastrico un lievito rosso (*Torulopsis* sp.) ed un lievito bianco.

Caratteri colturali: in agar glucosato colonia molto abbondante, estesa a quasi tutto il sustrato, costituita da ampia vegetazione a circonvoluzioni sopraelevate, stipate, più che cerebroidi; sono liscie in superficie, di colorito bianco sporco sino a giallastro; alla periferia la colonia presenta un ampio margine pianeggiante, liscio, grigiastro che si va confondendo con il sustrato per una insensibile plumosità. In agar di patata vecchio, coloniette isolate, bianche, quasi cretacee, sopraelevate sul sustrato, opache, poggiate su di una parte basale pianeggiante che fa corpo col terreno; la dove le coloniette confluiscono si ha una vegetazione che ricorda quella dell' agar glucosato, ma più finemente rugosa e più bianca. La colonia gigante in agar glucosato dopo 20 giorni a temperatura ambiente è relativamente piccola (1 cm. di diam.), molto sopraelevata, di colore giallo sporco; si distingue una zona centrale abbastanza regolarmente cerebroide a circonvoluzioni complicate; quindi, all' esterno, un alone rapidamente degradante, striato a zone, con un margine sottile semitrasparente, lievemente plumoso. In sustrati liquidi (acqua peptonata con vari idrati di carbonio, brodo glucosato) sviluppo molto abbondante al fondo che appare denso, granuloso, biancastro; fine intorbidamento diffuso della colonna di liquido, vegetazione superficiale in forma di coloniette confluenti che, aderendo al vetro perifericamente vengono anche a costituire un anello non continuo (in acqua peptonata più lattosio, manca la vegetazione superficiale); in brodo glucosato la vegetazione superficiale è più completa in veli e coloniette confluenti che precipitano facilmente al fondo stratificandosi successivamente, l'anello è più completo.

Caratteri micromorfologici: su vetrini alla Rivalier-Seydel, vegetazione abbastanza rapida ed ampia; nella parte centrale coloniette piuttosto piccole più o meno confluenti, alla periferia un ampia colonia aloniforme con vegetazioni ramificate che si diffondono verso l'esterno; le coloniette più piccole sono costituite nella parte centrale di blastospore molto polimorfe e polimetriche, da rotonde piccole ad ovali, elittiche, allungate, piriformi più grandi sino a piuttosto grandi; dall' ammasso centrale partono catene di astrospore di cui le più vecchie, generalmente più lunghe, sono chiare (alla colorazione con ematossilina ferrica) le più giovani sono scure, sino a densamente nere per ricchezza di protoplasma. Quà e là, da uno degli angoli distali delle artrospore, all' altezza della congiunzione con l'artrospora successiva, si formano delle blastospore di solito ovalari o piriformi, sino a piriformi allungate, ma anche rotonde e piccole, spesso uniche, talora in corte catenelle di non più di sei o sette elementi blastosporei. Più raramente le blastospore si formano nella parete laterale delle artrospore. Questo aspetto si presenta particolarmente chiaro nelle vegetazioni plumose delle colonie grandi periferiche, dove le catene di artrospore, molto lunghe, sono raramente e scarsamente ramificate, e dove la verticillazione delle blastospore è molto chiara e tipica.



a) 1) *a*) 2) *b*) 1) *b*) 2)

Fig. 1.

Fig. 2.

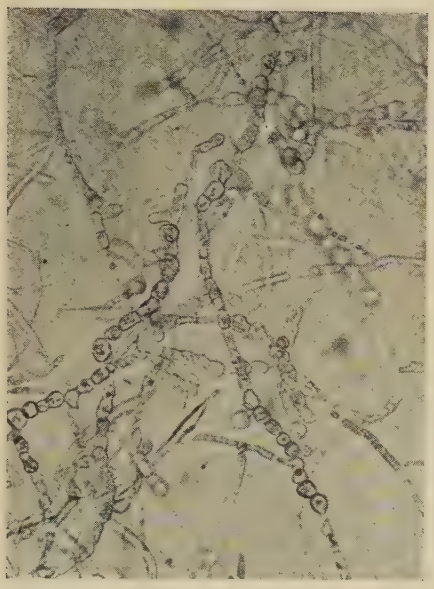


Fig. 3.

Fig. 4.

Fig. 1. Comparazione tra colonie giganti (in agar glucosato a temp. ambiente di laboratorio) di *Hemispora coremiformis* e di *Trichosporon rugosum*: *a*) 1) Colonia di *H. coremiformis* di 10 giorni di età; *a*) 2) Colonia di *T. rugosum* di 10 giorni di età; *b*) 1) Colonia di *H. coremiformis* di 20 giorni di età; *b*) 2) Colonia di *T. rugosum* di 20 giorni di età.

Fig. 2. Colonia gigante di *Trichosporon infestans* (Ceppo N. 95) su agar glucosato a temperatura ambiente dopo 20 giorni.

Fig. 3. *H. coremiformis* (= *Trichosporon cutaneum*): catenelle di elementi polimorfici da culture alla Rivalier-Seydel, dopo 30 giorni in agar glucosato.

Fig. 4. *Trichosporon rugosum* (= *T. cutaneum*): vegetazione dei rami terminali (in piastra di agar glucosato dopo 15 giorni) con predilezione di forme artrosporiche.

Fig. 1.

Fig. 2.

Fig. 3.

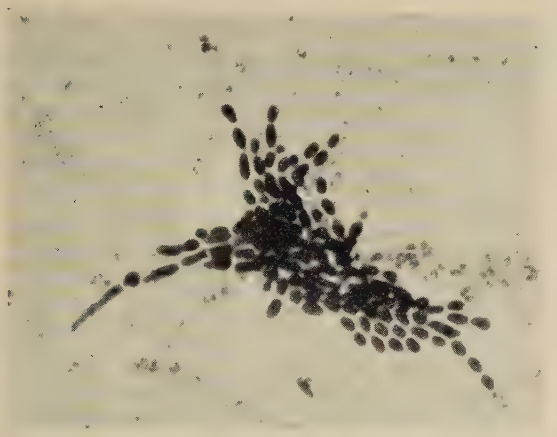


Fig. 4.

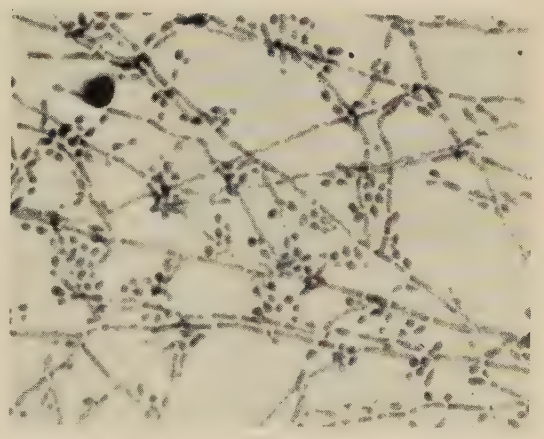


Fig. 5.

Fig. 1 e 2. Micromorfologia (vetrino alla Rivalier-Seydel) di *Trichosporon infestans* (ceppo N. 57).

Fig. 3, 4 e 5. Micromorfologia (vetrino alla Rivalier-Seydel) di *Trichosporon Beigeli* (ceppo N. 20).

Nel complesso la morfologia è quella di un *Trichosporon* tipico, sebbene molto semplice ed elementare.

Caratteristiche biochimiche: la fermentazione degli idrati di carbonio è stata negativa. Ha sviluppato acidità evidente in glucosio, mannosio, levulosio, saccarosio, modica acidità in maltosio, galattosio e raffinosio, nessuna acidità in lattosio. Assimila bene il glucosio, mannosio, levulosio, saccarosio; un poco meno bene il maltosio, il galattosio ed il raffinosio; scarsa o nulla assimilazione del lattosio.

Identificazione: Questo ceppo per la morfologia macroscopica e microscopica non si può differenziare facilmente dal *Trichosporon infestans* nonostante la relativa degradazione micromorfologica (vedi l'analoga considerazione per il ceppo precedente).

Nome del ceppo: *Hemispora coremiformis* Moore, ceppo avuto direttamente dal Dr. M. Moore.

L'Hemispora coremiformis Moore è stata descritta qual una nuova specie dal Moore (1934), su di una coltura isolata in Costarica da Peña-Chavarria da una lesione dellacute del capo con caratteri di dermatite circoscritta papulo-verrucoide di colorito rosso e con fatti suppurativi.

Premettiamo intanto che nulla vi è da osservare intorno alle catatteristiche colturali, morfologiche e biologiche descritte e figurate molto accuratamente dal Moore stesso. La morfologia, tutto sommato, non differisce da quelle già descritte ed illustrate da Ota (1926) per le specie del genere *Trichosporon*; è sufficiente, a questo proposito, confrontare le figure delle tavole 9—10 del Moore (1934) con le figure 1—3 dell' Ota (1926), per uno stadio più ridotto con le figure 119—126 del trattato di Nannizzi (1934).

Noi abbiamo eseguito uno studio comparativo di *H. coremiformis* con un trapianto del ceppo originale di *Trichosporon rugosum* (Cast.) Ota ed abbiamo raccolto le seguenti sintetiche osservazioni:

le colonie giganti eseguite contemporaneamente per i due ceppi nella stessa capsula di Petri in agar glucosato e tenute a temperatura ambiente sino ad un limite di due mesi, mostrano la fondamentale identità di struttura che si rivela meglio all' esame della figura 1 della tavola 000, che non, dalla descrizione. Non sono altro che le tipiche e ben note figure dei membri della Famiglia Trichosporoideae con le loro dense e profonde plicature che sconvolgono il sustrato di cultura, qualora non sia eccessivamente spesso, sino al livello del vetro, a margini finemente striati, plumosi, ampiamente lobati e festonati. Le stesse analogie si hanno nelle culture in striscio eseguite in parallelo sullo stesso sustrato.

Lo *studio micromorfologico* da i seguenti dati comparativi:

per l'*H. coremiformis*, in goccia pendente dopo 15 giorni, sviluppo discretamente abbondante, composto di molte singole coloniette irregolarmente riunite da segmenti di ife. L'aspetto generale è quello di un *Geotrichum-Geotrichoides* ma più irregolare ed anomalo, del tipo di quello del *Geotrichum amicelichum*. Assomiglia un poco all' *Oidium rotundatum* di Castellani. Malgrado sia molto polimorfo ed a quadri morfologici complessi, fondamentalmente si riduce a delle catenelle monolioidee, composte di qualche diecina di elementi, varianti da sferici ad ovoidei ed elittici, sino a cilindroidi o biscottiformi. Qualcuno degli elementi delle catenelle è suscettibile di produrre sia lateralmente che apicalmente degli otricoli miceliari la cui lunghezza varia da quelli di una clamidospora allungata sino ad un vero articolo miceliare. Caratteristica la frequente produzione di ramuli laterali ricurvi, composti di vari segmenti. Quà e là si ha produzione di elementi disarticolantisi dall' ifa e variamente disposti a zig-zag come le artrospore di un vero *Geotrichum*.

Nel complesso, l'apparenza di un *Geotrichoides* per la contemporanea presenza di artrospore-blastospore e di vere ife miceliche. Le culture vecchie (10 mesi) hanno quadri morfologici che aumentano di complessità ma non intervengono nuovi elementi oltre quelli giá noti salvo la formazione di vere artrospore del tipo *Geotrichum* in serie variamente catenulate ma sempre apicali, nella cui parte basale si possono avere o ife o catenelle moniliodee alternate ad elementi ovoidi o globulari o biscottiformi; si formano anche più raramente delle clamidospore sferiche terminali ed isolate, il cui diametro varia da 8—10 μ sino a 25—30 μ, o piriformi giungenti sino a 50 μ di lunghezza per 32 μ

di diam. Le ife frequentissimamente sono guttulate a gocciole in lunghissima serie che delineano il percorso delle ife.

Il *Trichosporon rugosum* (= *Hemispora rugosa* Cast.; = *Monilia rugosa* Castellani, 1910) in goccia pendente dopo 4 mesi a temp. ambiente, ha una morfologia più semplice rispetto a quella di *H. coremiformis*: dalla massa centrale si dipartono dei fasci di ife disposti in senso radiale non o scarsamente ramose per lo meno nella porzione mediana ed apicale, prima dirette poi ondulate; i cui singoli segmenti sono intervallati da clamidospore sferiche, ovoidi, piriformi o biscottiformi intercalari, di solito semplici, meno frequentemente binate o trine, rararmente in catenelle. Gli apici portano spesso quegli ingrossamenti globulari o piriformi descritti anche nelle vecchie culture di *H. coremiformis*. In più giovani coloniette la morfologia è più complessa accostandosi a quella di *H. coremiformis* per la presenza di elementi intercalari di forma varia e a disposizione complessa e di brevi serie di artrospore apicali, per ife sottili e densamente ramificate ed intrecciate irregolarmente inserite rispetto gli elementi intercalari.

La comparazione dei margini delle colonie su agar glucosato dopo 2 mesi circa (colonie giganti) ha dato per la *H. coremiformis* una morfologia analoga a quella descritta da Moore con minore varietà di elementi e quindi con aspetto più uniforme e dominanza assoluta di ife irregolarmente ramificate e, nella porzione apicale, con corti ramuli laterali interrotte da clamidospore di forme varie più spesso sferiche, ovoidali o ellittiche, isolate o brevissimamente catenulate isodiametriche o quasi. Le coloniette più giovani mostrano un maggior polimorfismo ed appaiono sotto forma di complesse arborizzazioni ad assi e rami principali composti di elementi come i precedenti catenulati e ramuli laterali costituiti da brevi tratti a loro volta ramosi, di micelio. A piccolo ingrandimento i margini finemente e densamente plumosi sono distinguibili da quelli di *T. rugosum*. A forte ingrandimento i margini delle colonie in agar di quest' ultima specie sono indistinguibili da quelli della precedente, salvo una predominanza di elementi più o meno sferici che formano in serie lunghissimamente catenulate ed uniformi, gli assi principali. Da essi si dipartono delle ramidificazioni secondarie di tipo miceliare a loro volta ramificate ed intrecciate.

In ultima analisi, dal punto di vista colturale e micromorfologico le due specie sono cosí vicine da non potersi praticamente distinguere.

Nell' *H. coremiformis* non sono stati studiati quegli organi pettinati che Kambayashi ha visto probabilmente per il primo (1924). Gli organi pettinati rappresentanti probabilmente apprensorii, quindi ricercati da Ota (1925), ed infine da Langeron e Guerra (1935) e che abbiamo osservato in culture su laminette di vetro secondo il metodo di Rivalier e Seydel. Questi organi sono prodotti da molte specie fungine appartenenti ad ordini diversi qualora si trovino a crescere sotto certe condizioni delle quali la cultura su strati sottilissimi di terreni solidi è una di quelle. In due dei ceppi di altre specie che abbiamo avuto per le mani, questi organi sono stati osservati, ma a nostro giudizio non hanno un carattere sistematico di particolare importanza in seno al già complesso quadro dei *Trichosporon*.

Le piccole differenze che si manifestano tra l'*H. coremiformis* e l'*H. rugosa* non eccedono l'ambito delle variazioni individuali dei ceppi nella stessa specie, in particolare la prima ha una morfologia leggermente più ricca e più complessa (specialmente per gli aggregati coremiformi) e per le spore che il Moore definisce come „echinulate", che sono molto più rare nell' *H. rugosa*. Ma non si deve dimenticare che quest'ultima ha ventinove anni di coltura, mentre quella di Moore ha solo cinque anni di vita su substrati artificiali (al momento del nostro studio, 1938).

La posizione sistematica dell' *H. rugosa* Castellani fu chiarita fin dal 1926 da Ota, che ebbe per le mani il ceppo dal Da Fonseca, riportandola al genere *Trichosporon* (sotto *Trichosporum*) . Questa sistemazione è stata accettata dagli Autori che successivamente hanno trattato di tale specie; cosí Nannizzi (1934), Puntoni (1935) ecc. Anzi Nannizzi riportò a *Trichosporon* anche l'*Hemispora pararugosa* Castellani, Duglas e Thompson (1921) che differirebbe dall' *H. rugosa* soltanto per alcuni caratteri biologici.

In realtà, come ha accertato anche Puntoni (1935), tutti i *Trichosporon* a cultura cerebroide o crateriforme-cerebroide (a seconda dello stato di aggregazione delle culture) hanno una morfologia fondamentalmente identica ed indifferenziabile salvo la prevalenza di un gruppo o di un elemento morfologico sugli altri, accertato anche dallo

Ota, e di un biochimismo molto ridotto e simile, consistente in acidificazione senza fermentazione di qualche zucchero, a fusione più o meno lenta della gelatina ed una non costante coagulazione del latte. Ciò vale sopratutto per il *Trichosporon rugosum*, *T. Beigeli* (Rabenhorst) Vuill., *T. Giganteum* Beeherend, ecc. [1]). Questi *Trichosporon* furono isolati dai casi i più varii, più spesso dai peli e dai capelli nei quali talvolta produrrebbero anche una forma „Piedra", oppure dalla pelle, dall' apparato respiratorio e persino dagli animali. In particolare il *T. rugosum* è stato isolato in Asia, Africa e in Europa (Italia e nei Balcani) dalle tonsille, dai bronchi, dalla vagina, ecc.

E' sufficiente un sommario esame di una cultura dell' *H. stellata* [identica alla *Oospora d'Agatae* Saccardo, alla *Torula sacchari* Corda, alla *Torula epizoa* Corda ecc. e da noi riferite allo *Sporendonema epizoum* (Corda) Cif. et Red.] per accertare ch'essa non ha assolutamente nulla a che veddere con la *Hemispora rugosa* e *H. pararugosa* di Castellani.

Oltre a questa confusione fondamentale la cui causa risale a Castellani che allo atto della creazione dell' *Hemispora rugosa* non conosceva l'*H. stellata* di Vuillemin con la quale non ha assolutamente nulla in comune, vi è una ulteriore confusione generica imputabile a Dodge (1935). Già Vuillemin non aveva affatto compreso la differenza tra *H. stellata* ed *H. rugosa*; e questo si può spiegare soltanto ammettendo che Vuillemin non avesse mai avuto per le mani una cultura di *H. rugosa*; sarebbe bastata la sola osservazione che l'*H. stellata* (= *Sporendonema epizoum*) ha culture bruno cioccolatto, quasi nere, vellutate, mentre l'*H. rugosa* ha colture bianco-giallicce, densamente cribroso-plicate. In tal modo si sarebbe evitata, da parte di Vuillemin, la stranissima asserzione (1931) che „l'*H. rugosa* Cast. 1910 non differisce morfologicamente dalla *H. stellara*; quest' ultima se ne distinguerebbe perchè non liquefa la gelatina".

Castellani, Douglas e Thomson (1921) hanno descritta una terza specie, l'*H. pararugosa*, che, come opina anche Nannizzi (1934), è molto affine alla *H. rugosa*, differendo soltanto per qualche piccolo carattere biologico. In particolare, la morfologia delle due specie sembra essere identica; piccole oscillazioni nelle caratteristiche biochimiche di questo gruppo di funghi sono senza valore sistematico e differenziale data la ridottissima attività biochimica delle specie del genere *Trichosporon*. Nannizzi (1934) pur tenendo conto di queste scarsissime differenze, ha riportato la specie di Castellani, Douglas e Thompson al genere *Trichosporon*.

Le tre specie sopracitate *H. rugosa*, *H. pararugosa*, *H. coremiformis*, sono state riportate nella trattazione di Dodge (1935) assegnando loro tre condizioni generiche diverse: la specie di Moore (*Hemispora coremiformis*) è stata conservata nel genere *Hemispora* accanto alla completamente diversa *H. stellata* di Vuillemin; l'*H. rugosa* (che nell' indice a pag. 881 viene considerata come *H. pararugosa*) viene passata al genere *Geotrichum*, come *G. rugosum* (Castellani) Dodge, mentre l'*H. pararugosa* viene passata nel genere *Mycoderma* quale *M. pararugosum* (Cast., Doug. et Thom.) Dodge. Anche a non voler tener in conto dell' *H. coremiformis*, la diversa sistemazione generica delle *H. rugosum* e *H. pararugosa*, che differiscono in quanto la prima liquefà lentamente la gelatina e la seconda non liquefà la gelatina, non giustifica il cambio del genere.

Possiamo quindi affermare che l'*Hemispora coremiformis* Moore è un *Trichosporon* identico al *T. rugosum* [= *T. cutaneum* (de Beurman et Gougerot) Ota, 1926] od al massimo da distinguersi come una razza o ceppo di esso. Noi stimiamo che non valga la pena di creare una nuova combinazione. La presunta formazione di aschi è dovuta ad una erronea interpretazione.

Numero del ceppo: Nr. 20 (Nr. 433 del Prof. Goidanich).

Substrato d'isolamento: da pasta di legno per la manifattura della carta, in Italia. Avendosi il sospetto di una cultura mista fu isolato al micromanipolatore partendo da elementi a micromorfologia apparentemente diversa, ma le colonie che si svilupparono apparvero identiche.

---

[1]) Tutte queste specie ed altre ancora riferite allo stesso genere e a generi che in esso congregano, sono, non solo biochimicamente e culturalmente, ma anche morfologicamente molto simili una all' altra, e più che specie distinte, dovrebbero essere considerate quali razze o ceppi di una sola specie.

Caratteristiche colturali: Le colonie giganti in agar pepto-glucosato Difco a temperatura ambiente dopo 3 giorni sono emergenti, moderatamente cerebriformi, a margini piani e depressi, molto finemente plumosi, biancastre, opache e di consistenza pastosa, tenace. Dopo 6 giorni si ha formazione di coremi nella porzione centrale, il che da alle colonie un aspetto sub-villoso; le colonie sono estese e le plicature un poco approfondite. Dopo 10 giorni l'aspetto non si è modificato, salvo un' accentuazione delle circonvoluzioni cerebriformi ed una più densa formazione di coremi, che appaiono di color bianco rosato. Le colonie vecchie di oltre un mese non mutano il loro aspetto, mentre il colore volge al giallastro-cremeo sporco.

Su mezzi liquidi (acqua pepto-glucosata) si ha la formazione di uno scarso deposito di fondo piuttosto mucoso, e la formazione di un velo superficiale completo, moderatamente tenace, poco marcatamente circonvoluto, giallastro sino a rossastro-sporco.

Caratteristiche micromoforlogiche: Tanto al diretto studio delle coloniette su piastre d'agar come col metodo di Rivalier-Seydel, si nota la complessa morfologia dei *Trichosporon*, con ife miceliche vere scarsamente ramose, (di solito non più che bifide o trifide verso gli apici), assieme a blastospore dapprima scarse, poi più abbondanti, inserite lateralmente sulle ife all' incirca come nelle *Mycotorula*, con meno abbondanti artrospore quali si osservano nei *Geotrichum*, ma con numerose forme intermedie tra le prime e la seconda (Blasto-artrospore). Il polimorfismo degli elementi catenulati è, invece, ridotto.

In colture su portaoggetti col metodo Rivalier-Seydel: alla periferia delle colonie si ha un pseudomicelio molto ramoso, tendente ad aggregati di pochi fili pseudomiceliali, ma disposti parallelamente e formato di elementi generalmente corti ma molto polimorfi, da sottili ed un pochettino allungati sino a corti a barilotto, chiaramente disgiunti gli uni dagli altri. Quà e là alle congiunzioni di questi elementi si inseriscono o delle blastospore isolate o due — tre catenulate, tozze, ovoidi o piriformi sino ad elittiche, sferiche, oppure si diramano degli elementi corti e sottili simili a quelli precedentemente descritti. Più raramente elementi tozzi e grossetti. Tutto il pseudomicelio ha un andamento sinuoso o un poco a zig-zag. Anche nella parte centrale delle colonie si vedono quà e là fasci di corte ife od elementi isolati, rare e miste alle precedenti nella parte centrale; sono delle coloniette arbuscoloidi di elementi polimorfi, ma molto più grossi ed allungati dei precedenti e del tutto isolati. Filamenti pure isolati di questo ultimo tipo generalmente simili a cellule giganti si osservano in tutte le parti centrali delle colonie.

Il nucleo centrale delle stesse colonie, più denso, è esclusivamente composto di dense e regolari masse di blastospore del tipo *Torulopsis*.

Identificazione: il ceppo non si può differenziare da *Trichosporon Beigeli* (Rabenhorst) Vuillemin, 1902.

Nome del ceppo: *Trichosporon-Peoteomyces* sp. (n. sp.) descritto da G. Luchetti (1936).

Provenienza: Questo stipite che noi abbiamo ristudiato sopratutto dal punto di vista micromorfologico, è stato già indagato da Luchetti che lo ha isolato nel 1935 da due campioni di formaggio pecorino di Visso (Macerata, Italia). Noi non abbiamo da aggiungere che pochi cenni a proposito della micromorfologia; la descrizione data dal Luchetti è (ceppo N. 3 del suo elenco) del resto totalmente esauriente e ad essa rimandiamo.

Micromorfologicamente all' esame di preparati alla Rivalier-Seydel, si ha un quadro nel quale domina il tipo *Geotrichum* oppure una forma di moltiplicazione artro-blastosporea, le vere blastospore essendo meno frequenti. Il micelio è molto vario per diametro e forma; la ramosità è molto scarsa; abbastanza caratteristica è una frequente ramificazione bifida degli apici e talvolta anche dei rametti laterali secondari. Vi è poi un micelio sottile, poco ramoso, non distintamente settato sino a distintamente settato a decorso rettilineo o tortuoso con accenni a spiralazione, il quale può scindersi in segmenti artro-blastosporoidi piuttosto allungati e non tipici; meno frequente è la formazione di vere artrospore. Di gran lunga più frequente è un micelio di spessore maggiore, sin quasi doppio, che si scinde in lunghissime file di artrospore o di blasto-artrospore continue od interrote da segmenti di micelio indeciso, talvolta alternate con più brevi file di catenelle monilioidee scarsamente gemmanti. Tanto le artrospore

che le blasto-artrospore quanto, ma meno, le vere blastospore sono uniformi riguardo alla forma, ma piuttosto variabili per le dimensioni (calibro e lunghezza).

In complesso quindi vi è la morfologia di un *Trichosporon* con scarsi elementi blastosporei e piuttosto monotono. L'elemento più caratteristico è l'abbondanza delle corte ramificazioni laterali del micelio generalmente bifide ad estremità lungamente assottigliate sino ad acutate.

Identificazione. Tali caratteri differenziano il ceppo dall' affine *T. infestans* ove dominano le forme blastospore e il micelio sottile è piuttosto scarso e meno caratteristico. Per tali ragioni ci sembra opportuno distinguere il ceppo in una nuova specie:

Trichosporon Luchetti n. sp.

(= *Trichosporon-Proteomyces* sp. Luchetti, 1936)

„*in medio solido colonia alba, opaca usque farinosa, centro elevato, corpo plicato-ondulato usque cerebroideo*; *margine laevo, lobato vel vario, alabastrino. In mediis liquidis velo superficiale cerebroideo. Hyphis miceliaribus abundantis, yalinis*, 1,5—2,5 μ *crassis, septatis vel articulatis, parce ramosis, apice saepe bifido, frequenter lateraliter ramoso-bifidis, apice actenuatis vel acutatis*; *blastosporis catenulatis paucis, saepe* 4—6,5 × 5—8,5 μ *mediocriter gemmantis*; *blasto-arthrosporis et arthrosporis abundantis, longe seriatis pro more* 3,5 × 3,5—7 μ. *Gelatinam non fluidificat*; *fermentationem alcoholicam non excitat*; *peptonem, asparaginam, uream, nitratum potassicum, sulphatum ammonium bene assimilat*; *destrosium, laevolusium, mannosium, galactosium, saccharosium, maltosium, lattosium, raffinosium, glicerinam et mannite valide assimilat*; *in medio alcoholico crescit.*

Habitat: *in caseo ex lacte ovino prope Visso* (*Picenum, legit G. Luchetti*).

Nome del ceppo: N. 6 dell' elenco pubblicato da G. Luchetti (1936).

Provenienza del ceppo isolato e studiato dal Dr. G. Luchetti da un campione di formaggio pecorino della pianura pisana (Italia).

Anche questo ceppo è stato esaurientemente indagato dal Dr. Luchetti che è giunto alla conclusione trattarsi di un ceppo analogo al precedente di *Trichosporon-Proteomyces*. Noi abbiamo riveduto la morfologia di questo stipite indagandolo soprattutto con il metodo di Rivalier-Seydel; la micromorfologia è fondamentalmente non dissimile da quella del *Trichosporon Lucchettii* Cif. et Red., osservandosi però talvolta una dominanza del micelio sterile fascicolato che presenta le stesse benchè meno frequenti ramificazioni bifide. Il rapporto fra quantità delle forme artrosporiche e quantità delle forme blasto-artrosporiche e blastosporiche è più variabile, in qualche punto dei preparati giungendo a dominare anche la formazione di blastospore. Nel complesso, data la morfologia relativamente varia e complessa delle specie di *Trichosporon*, noi crediamo che il presente ceppo non possa facilmente distinguersi dal *Trichosporon Luchettii*. Anche i caratteri colturali e quelli biochimici, secondo i rilievi di Luchetti, concordano per questa conclusione.

Osservazioni generali sulla sistematica dei Trichosporon

La questione della posizione sistematica e della classificazione di *Trichosporon* è stata da noi esaminata in due precedenti comunicazioni (Ciferri e Redaelli, 1935; Ciferri, Croveri e Brunetto, 1934) e alle conclusioni sin da allora prospettate non possiamo aggiungere che nuove conferme basate sullo studio, oltre che dei ceppi compresi nel presente contributo, di cinque ceppi di *Trichosporon Beigelii*, uno di *T. giganteum*, uno di *T. Balzeri*, uno di *T. asteroides*, uno di *T. cerebriforme* ed uno di *T. infestans*. Nelle nostre pubblicazioni la Famiglia Trichosporideae Nannizzi, includente il solo genere *Trichosporon*, era portata a sottofamiglia (Trichosporoideae) della Famiglia Torulopsidaceae Ciferri 1925, accanto alle sottofamiglie Torulopsoideae Ciferri e Redaelli 1926 e Mycotoruloideae Ciferri e Redaelli 1929. La sottofamiglia Trichosporoideae includeva i generi *Trichosporon* von Behrend emed. Vuillemin 1908, *Pseudomycoderma* Wuill.

1916 emend. Ciferri 1930 (vedi Ciferri e Verona 1932) e *Redaellia* Ciferri 1930. Per ciò che più da vicino ci interessa, il genere *Trichosporon* „sensu ampliore" era diviso nei sottogeneri *Proteomyces* (a colonie cerebroidi, mesenteroidi e vermiculate con vere artrospore, vere blastopore e blastoartrospore) e *Geotrichoides* (Langeron e Talice, genus) Ciferri e Redaelli 1935 (a colonie membranose liscie o villose o dendritico-ramose, con blastospore ma senza avere artrospore). Il tipo del primo sottogenere era *Trichosporon infestans* (Moses et Vianna) Ciferri e Redaelli 1915 [1]), ed il tipo del secondo sottogenere il *Trichosporon Krusei* (Castellani) Ciferri e Redaelli.

Da allora tre studi sono venuti ad inserirsi nella letteratura su quest' argomento: quello già citato del Puntoni (1935) ed uno del 1932, il trattato di Micologia medica del Dodge (1936) e la revisione monografica dei lieviti asporigeni della Lodder (1934). La Lodder avrebbe seguito lo sviluppo del *Proteomyces infestans* in goccia pendente in acqua peptoglucosata ed avrebbe osservato la produzione di artrospore e la loro germinazione in un micelio a sua volta riproducente artrospore e mai blastospore. Per tale ragione pur propendendo a trasportare la specie nel genere *Geotrichum* non si pronunzia definitivamente, ammettendo che talvolta possano formarsi blastospore. A tutto questo vi è da obbiettare che la coltura in goccia pendente è un mezzo di sviluppo non perfettamente adatto alla vita del fungo che vi cresce in sofferenza, riducendo la sua morfologia, fatto questo proprio a moltissimi altri funghi. Il pieno sviluppo della morfologia si rivela allo studio diretto di coloniette su agar o dai margini delle colonie giganti. Anche per le altre specie di *Trichosporon* come si desume dalle descrizioni dei vari ceppi da noi esaminati, si nota allo studio delle goccie pendenti, una morfologia ridotta in rapporto alle colture in terreni solidi usuali [2]). Gli studi del Puntoni confermano ed accettano le osservazioni da noi pubblicate sull' argomento (1935); anzi egli si spinge ancora più in la nel senso di identificare completamente *Proteomyces* con *Trichosporon*. Tale identificazione era implicita nella sua divisione in due sottogeneri di *Trichosporon* in quanto, se le specie di *Trichosporon* a coltura non dura e cerebroide erano incluse nel sottogenere *Geotrichoides*, è evidente che quelle a coltura dura e cerebroide erano incluse nel sottogenere *Proteomyces*, che cosi si sostituiva per esse a *Trichosporon* in senso lato. Il Puntoni afferma quindi che *Geotrichoides* non può essere fuso in *Trichosporon* „sensu lato"; come si è detto, noi l'abbiamo tenuto distinto come sottogenere ed il dargli una autonomia generica o subgenerica è questione forse solo di opinione personale. Sta il fatto che per il momento due sole sone le specie di *Trichosporon-Geotrichoides* ben note e studiate sotto ogni punto di vista: il *G. Krusei*, ristudiato più completamente da Langeron e Talice (1938) e da noi, in questi ultimi anni; ed il *Trichosporon* (*Geotrichoides*) *dendriticum*. Cif. et Red., 1935; e lo studio di due sole specie in un gruppo di funghi a morfologia complessa e poco nota, non è sufficente a stabilire l'autonomia di un genere o meno. Per conseguenza, solo studi futuri potranno decidere su questo punto.

---

[1]) La stessa combinazione è stata indipendetemente creata da Puntoni nel settembre 1935, mentre la nostra è anteriore essendo stata pubblicata nel primo fascicolo del VI volume de gli Arch. f. Microbiol. dello stesso anno, su manoscritto inviato l'11 ottobre 1934.

[2]) Il metodo di coltura alla Rivalier-Seydel riesce generalmente a mettere in evidenza la maggior parte delle forme imperfette, asessuate, di moltiplicazione, ma è elettivo soltanto per alcune, altre vi sono ridotte od anche vi mancano del tutto, cosicchè pur costituendo un mezzo di diagnosi morfologica da impiegare nella pratica ordinaria di laboratorio, non ci si può affidare tuttavia soltanto ad esso, dovendosi integrare la ricerca con lo studio micromorfologico delle colture in capsule e su agar in maggior spessore.

Lo stesso Puntoni in una nota riassuntiva posteriore (1938), riferisce nuovamente le caratteristiche di *Trichosporon* ammettendo che soltanto le seguenti specie sono da distinguersi: *T. beighelii* (tipo del genere) della Piedra europea; *T. giganteum*, della Piedra colombiana; *T. granulosum* (= *T. cerebriforme*)della Piedra giapponese; *T. cutaneum* (= *H. rugosa*; = *Oidium rotundatum*; = *Parendomyces asteroides*; =? *P. Brocqui*) di micosi cutanee e di micosi viscerali; *T. balzeri*, di micosi cutanee e mucose; *T. infestans* di micosi generalizzate. Benchè il Puntoni non spieghi per quali caratteristiche si distinguano le specie suddette, sembra che la distinzione sia basata in parte sulla distribuzione geografica localizzata in aree differenti, mentre ignoriamo i rapporti tra *Trichosporon* e le malattie che si ritengono da essi provocate, criteri sino a prova contraria non accettabili.

La trattazione del Dodge non chiarisce la confusione. Egli esclude dal genere le specie di *Piedraia*, situando tra quelle imperfettamente note il *T. Beigeli* (Rabenh.) Vuill.; il *T. ovale* Paoli; il *T. ovoides* von Behrend; il *T. glycophile* Du Bois ed il *T. equinum* Farbach. Tutte le specie che a suo giudizio erano meglio note vengono da lui situate nel genere *Proteomyces*; cosi 12 specie vi vengono incluse. Tra esse alcune non hanno assolutamento nulla a che vedere con *Trichosporon-Proteomyces*, come la *Mycotorula muris* Cif. et Red., un lievito asporigeno ad apparato filamentoso e pigmentato di rosso, che la Lodder (1934) riferisce, dopo lo studio diretto del ceppo proginale, a *Rhodotorula pallida*, giustificando il suo aspetto con l'affermare che il ceppo di *Mycotorula pallida* studiato dalla Lodder era una specie di contaminazione del ceppo Ciferri e Redaelli. Cosi la *Monilia cornealis* Nannizzi 1929, che è una *Mycotorula*, forse una *Candida* a cultura miste lisce e rugose, ma umide e molli e non secche. Invece il genere *Geotrichoides* scompare essendo in gran parte assorbito nel genere *Candida*, con evidente fondamentale incomprensione del significato di entrambi i generi.

In un recente lavoro Langeron e Guerra (1932) a pag. 45, scrivono che noi avremmo situato „dei veri artrosporei, quali *Trichosporon* tra i Blastosporei". Sembra che Langeron e Guerra non abbiano mai avuto per le mani dei *Trichosporon* senza di che si sarebbero ben persuasi che i *Trichosporon* possiedono sempre della blastospore e qualche volta delle artrospore. Se i *Trichosporon* fossero solo degli artrosporei non si riuscirebbe a capire in che modo potrebbero essere differenziati dai *Geotrichum*. A parte ogni altra considerazione è sufficente uno sguardo già anche al solo primo lavoro critico di Ota (senza contare il più completo lavoro posteriore di Puntoni e tutti gli altri studi parziali pubblicati su singole specie di questo genere) per persuadersi della esistenza di blastospore in seno al genere. Una ulteriore prova si ha nel fatto che sin dal 1935 considerammo il genere *Geotrichoides*, per l'appunto descritto da Langeron come un sottogenere di *Trichosporon*, onde è che il controllo sulla presenza di blastospore su *Trichosporon* diveniva molto più facile [1]).

Circa la distinzione delle specie nei lavori precedenti ci riserviamo un ulteriore giudizio in base ad una personale revisione comparativa dei ceppi tuttora esistenti nelle collezioni. Oggi noi propendiamo fortemente per riaccentrare tutte le specie rico-

---

[1]) Nello stesso lavoro a pag. 41, Langeron e Guerra rimproverano a noi di aver situato nella sottofamiglia Mycotoruleae dei generi disparati come *Candida* (Blastosporea) e *Geotrichum* (Artrosporeo). Se Langeron e Guerra avessero letto con un minimo di attenzione i lavori che criticano si sarebbero accorti che sempre abbiamo situato *Geotrichum* in appendice alle Torulopsidaceae, mettendo constantemente in evidenza il carattere artrosporeo del genere, e situandolo in margine alla Famiglia soltanto per sacrificare all' uso comune di considerarlo come „un quasi lievito".

noscibili in quanto nè i caratteri colturali nè quelli morfologici nè quelli biochimici ci offrono le basi sufficenti per una suddivisione specifica. Come abbiamo già osservato anche a proposito dei due ceppi esaminati con più dettaglio in questa contribuzione, la morfologia, pur varia e complessa, mette in valore gli stessi elementi che a volta a volta dominano gli uni sugli altri; le colture ripetono le caratteristiche fondamentali del genere senza che si possano distinguere per speciali strutture e conformazioni; il biochimismo è quanto mai ridotto ed identico in tutti i ceppi. A conclusioni analoghe sono giunti gli AA. che in questo studio ci hanno proceduto, com per es. Ota il quale afferma bensi che qualche specie può separarsi per qualche dettaglio morfologico particolare, ma si limita a portare qualche esempio senza approfondire le ricerche. I trattatisti si sono limitati ad elencarle o, come Dodge, a distinguere le specie in base a qualcuno dei caratteri indicati nelle diagnosi.

Non considerando affatto in questa contribuzione le specie attribuibili al sottogenere *Geotrichoides*, di quelle attribuite dall' uno o dall' altro dei più recenti trattatisti a *Trichosporon*, sotto qualsiasi sinonimo, oltrechè le su accennate *Mycotorula muris* Cif. e Red., 1925 (= *Proteomyces muris* Dodge 1935, = *Rodhotorula pallida* Lodder, 1934) e la *Monilia cornealis* Nannizzi, 1929 (= *Proteomyces cornealis* Dodge, 1935) sono da escludere dalla letteratura micologica le seguenti specie che appaiono o „species mixtae" vel „species confusae" aut „species equivocae":

1) *Mycoderma* sp. Griewanki et Laveau, 1919 (= *Mycoderma Griewankii* Neveu Lemaire, 1981; = *Proteomyces Griewankii* Dodge, 1935) che per essere una specie agente di un micetoma a granuli rossi è forse un ceppo di *Indiella* o di *Madurella*.
2) *Oidium* sp. Dalla Favera, 1914 (= *Proteomyces Faverae* Dodge 1935) che crediamo di interpretare come uno stipide di *Gilchristia dermatitidis*.
3) *Monilia* sp. Froilano de Mello, 1929 (= *Proteomyces goensis* Dodge, 1935) è una specie non ulteriormente identificabile; potrebbe anche trattarsi di *Gilchristia dermatitidis*.
4) *Monilia asteroides* Castellani, 1914 (= *Oidium asteroides* Castellani e Chalmers, 1919; *Mycoderma asteroides* Brumpt, 1927; *Geotrichum asteroides* Basgal, 1931) troppo incompletamente descritta specialmente dal punto di vista micromorfologico, ma che potrebbe essere effettivamente un *Trichosporon*.
5) *Trichosporon Asahii* Akagi, 1929; descrizione assolutamente incompleta e quindi specie irriconoscibile.
6) *Trichosporon Foxi* Castellani, 1908; come il precedente.
7) *Trichosporon Krusi* Castellani, 1908; come il precedente.
8) *T. humahuaquense* Mazza et Niño 1933; come il precedente, potrebbe essere una *Piedraia*.
9) Non è improbabile che il *Sarcinomyces Inkin* Oho 1919 (Ota 1928) sia un *Trichosporon*. Come afferma Ota è evidente che la specie non ha rapporti col genere *Sarcinomyces* Lindner; è possibile che si trattasse di una cultura mista.

L'assegnazione del nome specifico che ha priorità sugli altri offre una certa difficoltà in quanto delle più vecchie specie del genere *Trichosporon*, a partire dal *T. Beigeli* (Rabenorst) Vuill., non abbiamo stipiti autentici conservati in coltura, mentre quelle che circolano sotto questi nomi divergono dalla descrizione originale. In tal modo la più vecchia specie di cui è stato mantenuto vivente il ceppo originale è il *Trichosporon infestans*, e l'adozione di questo binomio a rappresentativo del genere è tanto più favorevole in quanto la specie è anche il tipo del sottogenere *Proteomyces*. Anche dopo gli

studi di Puntoni è d'uopo ammettere che le specie accettate di *Trichosporon* sono mal distinte tra di loro, ed i testi specifici piuttosto artificiali.

Siamo ora in condizione di riassumere le caratteristiche della sottofamiglia Trichosporoideae ,del genere *Trichosporon* e del sottogenere *Proteomyces*; alle stesse conclusioni circa l'identità tra le specie descritte come *Trichosporon* (o *Trichosporum*) [1]) sono indipendentemente giunti coloro che si sono occupati di questo genere, nello studiare le diverse specie, ed allorchè si comparino le loro diverse osservazioni. Infatti, Kambayashi (1923) scrive che il *Trichosporon cerebriforme* è probabilmente identico al *T. ovoides* von Behrend, ed il *T. granulospum* al *T. ovale* Unna. Dodge (1935) afferma che il *T. ovale* Paoli è molto affine al *T. Beigeli* se non identico. Trachsler (1896) cercò inutilmente i caratteri distintivi tra il *T. ovoides* v. Behrend ed il *T. giganteum* Unna. Dodge (1935) afferma che è probabile che *Parendomyces Brocqui* Beintema sia sinonimo di *Trichosporon asteroides* e questo a sua volta affine a *T. Balzeri* Ota. Secondo Castellani e Douglas l'*Hemispora pararugosa* è distinta dall *H. rugosa* per un secondario carattere biochimico e Brumpt dichiara le due specie vicinissime. Brumpt (1936) dichiara che il *T. granulosum* Kambayashi è probabilmente uguale al *T. Beigeli*. Infine Ota (1926) pur ristudiando a ridescrivendo sei ceppi di cinque specie non osa idstinguere nettamente le specie limitandosi a dichiarare che due d'esse differiscono per la ramificazione più o meno densa del micelio e qualcun'altra rappresenta dei tipi di transizione che vanno verso i *Trichosporon* ad organizzazione elevata.

Sottofamiglia *Trichosporonoideae* (Nannizzi 1931, Famiglia) Ciferri e Redaelli 1935.

Colonie cerebroidi vermiculari o mesenteroidee, dure, profondamente plicate, oppure membranose pelliculose o subcremose, dendroidee o non, liscie od irsute, talvolta anche in parte ifomicetoidi, di colore mai oscuro in terreni solidi; in terreni liquidi veli membranosi lisci o pieghettati o villosi o mucoso-gelatinosi, talvolta efflorescenti; micelio molto sviluppato e di solito più abbondante di ogni altro elemento figurato, composto di cellule di forma svariatissima a parete sottile od ispessita (clamidospore); ognuna di queste cellule è capace di moltiplicarsi o come artrospore o come blastospore, o in maniera intermediaria (blasto-artrospore); vere forme blastosporiche rare o formantisi sotto certe condizioni (*Redaellia*); forme artrosporeae più frequenti e raremente dominanti o quale espressione di sofferenza di ceppi in sviluppo; con o senza forme microtalliche e cellule giganti.

Genere *Trichosporon* von Behrend 1890 emend. Vuillemin 1908, sensu ampliore.
Sottogenere *Proteomyces* (Moses et Vianna, 1913 genus) Cif. et Red. 1935.

Colonie dure (inizialmente pastose), cerebroidi, mesenteroidi o vermiculari, profondamente addentrantisi con ife nel substrato che sconvolgono in profonde pliche radiate, bianco-giallastre, poi brunastre; spesso crateriformi od umbonate, talvolta irte di coremi superficiali; con un vero micelio settato che di preferenza si ramifica in ramuli laterali più raramente biforcantesi alle punte e si risolve in artrospore o in blasto-artrospore; vere blastospore rarissime od assenti; quadri morfologici molto svariati; incapaci di fermentare gli idrati di carbonio; attività biochimiche ridotte; di solito liquefacenti molto lentamente la gelatina; in terreni liquidi formanti uno spesso velo superficiale.

---

[1]) Abbiamo già notato (1934) che l'ortografia autentica del nome generico è *Trichosporon*; *Trichosporum* rappresenta soltanto una abusiva variazione effettuata da Vuillemin „per analogia con l'ortografia che ha corso per il vicino genere *Microsporum*". Abbiamo quindi ritenuto come più corretto l'ortografia *Trichosporon* senza che *Trichosporum* dia luogo a combinazioni binomiali valide. *Trichosporum* si presta a delle confusioni con *Trichosporium* che non ha nulla a che vedere con l'altro genere.

Chiave analitica delle specie ammesse nel Genere Trichosporon, Sottogenere Proteomyces

In attesa dell' auspicata revisione comparativa dei ceppi in coltura del genere in istudio, esistenti nei Laboratori, per comodità degli studiosi abbiamo redatto una chiave analitica includente le specie fondamentali, quelle classiche e quelle meglio note, sulla base delle caratteristiche che ci sono parse degne di maggior rilievo. Non nascondiamo però che, pur dopo l'accertamento delle specie da noi eseguito, e l'esclusione di quelle cosí vaghe o dubbie da non essere reidentificabili, molto probabilmente gli studi futuri ne ridurranno ulteriormente il numero; ad es. il *Tr. cutaneum* è praticamente non distinguibile dal gruppo *Tr. Beigeli-Tr. granulosum*, e particolarmente dalla prima specie.

Sulla base degli studi di Ota (1926) e nostri (1929, 1934, 1935), nonchè in accordo con le conclusioni di Puntoni (1937—1938), e previo studio personale comparativo, oltrechè dei ceppi descritti in questa contribuzione, del *T. Uffreduzzii*, nonchè delle *Hemispora rugosa*, *H. pararugosa* (ceppo di Castellani), di tre ceppi di *T. Beigelii*, uno di *T. giganteum*, uno di *T. Balzeri*, uno di *T. asteroides* ed uno di *T. cerebriforme* (ceppi tutti a suo tempo inviato al Puntoni per l'inclusione nella sua revisione già citata), ci pare dover ammettere le seguenti specie che indichiamo ordinate in chiave analitica in base alle caratteristiche differenziali fondamentali e di relativa maggiore importanza:

I) *Cum organis myceliaribus rhizoideis*
  a) *Colonis gigantibus tenuiter sed dense crrebroideis, parce cotonosis, blastosporis magnis, crassis* . . . . . *T. giganteum*
  b) *Coloniis gigantibus non cerebroideis, tenuiter concentrice zonatis, cotonosis, blastosporis minoribus, elongatis vel sub-nullis* . . . . . *T. proteolyticum*

II) *Sine organis myceliaribus rhizoideis*
  a) *Coloniis non villosis nec hirsutis, mediocriter cerebroideis*
    1) *Superficie lucente; blastosporis abundantis, mycelio tenuo, parum evoluto* *T. infestans*
    8) *Superficie opaca; blastosporis paucis, blasto-arthrosporis et arthrosporis abundantis, mycelio tenui, apice bidifo bene evoluto* . . . *T. Luchetti*
  b) *Coloniis plus vel minus villosis usque hirsutis cum superificiem scabram et opacam*
    ä) *Fructificatione typi Myceliophtorae nondum evoluta*
      1) *Mycelio bene evoluto, crasso; morphologia cellularis saepe complexa usque trichophytoidea; coloniis ample et rudimentaliter cerebroideis* *T. Balzeri*
      2) *Mycelio bene vel parum evoluto, mediocriter incrassato; morphologia cellularum complexa vel non; coloniis mediocriter cerebroideis usque sub-planis*
        §) *Blasto-arthrosporis (et arthro-blastosporis) paucis et atypicis*
          °) *Coloniis cum mycelio superficiale gossypino-albo, irregulariter distributo; coremiis raris, coloniis sub-planis vel rudimentaliter cerebroideis: arthrosporis abundantis, blastosporis paucis* . . *T. granulosum*
          °°) *Coloniis sine mycelio superficiale; coremiis frequentibus, coloniis mediocriter cerebroideis; blastosporis abundantis; arthrosporis paucis* . . . . . *T. Beigelii*

§§) *Blasto-arthrosporis (et arthro-blastosporis) abundantis, valde polymorphis sed bene evolutis* . . . . . *T. cutaneum*
β) *Fructificatione maxime evoluta typi Myceliophtorae* *T. Uffreduzzii* [1])

Sinonimia delle specie elencate nella chiave analitica

TRICHOSPORON GIGANTEUM Behrend, Berlin. Klin. Wschr., **27**, 464 (1890), non Unna (1895).
= ?*Trichosporon giganteum* Vuillemin, Arch. Parasitol., **5**, 38—66, (1902); non Unna, (1895).
= *Dematium* sp. Juhel-Renoy et Lion, Ann. Derm. Syphil., III, **1**, 765, (1890).
= *Piedraia colombiana* Dogde, Medical mycology, St. Louis, (1935).

TRICHOSPORON PROTEOLYTICUM Negroni et De Villafañe Lastra, Mycopathologia, **2**, (1), 57, 1939.

TRICHOSPORON (*PROTEOMYCES*) *INFESTANS* (Moses et Vianna)Cif. et Red., Arch. f. Mikrobiol., VI, **1**, 69, (1935). [= *Proteomyces infestans* Moses et Vianna, Mem. Insti. O. Cruz, **5**, 192, 1913; *Sporotrichum infestans*? Sartory, Champ. paras. Hom. et animaux, 655, 1922; *Mycoderma infestans* Fonseca et Arêa Leão, Brasil. Med., **43**, 667, 1929; *Trichosporon* (*Proteomyces*) *infestante* Puntoni, Mycopathol., **1**, 169, 1939].
= *Trichosporon Perieri* Ota, Jap. J. Derm. a. Urol., **28**, 4, (1928) (= *Oospora Perieri* Matruchot et Antoine, Bull. Soc. d. Path. comp., nov. 1917; Ann. Inst. Pasteur, **32**, 202, 1918; *Monilia Perieri* Cast. et Chalm., Man. Trop. Med., ed. III, 1098, 1919; *Candida Perieri* Almeida, Ann. Fac. Med. São Paulo, **9**, 11, 1933; *Proteoymyces Perieri* Dodge, Med. Mycol., 213, 1935).

TRICHOSPORON LUCHETTII Redaelli et Ciferri, Mycopathologia, **3**, (1941) [= *Trichosporon — Proteomyces* sp. (ceppi N. 3 e n. 6) Luchetti, Proc. Verb. Soc. Toscana Sci. Nat., **46**, N. 3, 1936].

TRICHOSPORON BALZERI Ota, Arch. paras. hum. comp., **4**, 12, (1926) (= *Parendomyces Balzeri* Gougerot et Bournier, Ann. Derm. Syphil., V, **3**, 282, 1912; *Saccharomyces Balzeri* Cast. et Chalm., Man. Trop. Med., ed. III, p. 982, 1919; *Monilia Balzeri* Brumpt, Prec. Parasitol. ed. III, 1100, 1922; *Geotrichoides Balzeri* Lang. et Tal., Ann. Paras. hum. comp., **10**, 11, 1933; *Proteomyces Balzeri* Dodge Med. Mycol., 212, 1935).

TRICHOSPORON GRANULOSUM Ota, Jap. J. Derm. a. Urol., **18**, 4, (1928) (= *Oospora granulosa* Kambayashi, Jap. J. Dermat. a. Urol., **23**, 8, 1923; *Trichosporon* sp. ceppo Kawazuki, fide Puntoni, 1937).
= *Trichosporon cerebriforme* Ota, Jap. J. Derm. a. Urol., **18**, 4, (1928) (= *Oospora Trichosporon* Myioshi, Ohno et Dohi, in Dohi, Bull. Soc. Derm. et Syphil., de France

[1]) Per quanto riguarda questa specie, vedi Ciferri, Croveri e Brunetto (1934); è una specie parecchio aberrante del genere, nel quale è stata inclusa sopratutto sulla base degli studi già citati di Ota sui rapporti tra *Myceliophtora* e *Trichosporon*.

(3), 113, 1911, e in Dohi, Lehrb. d. Dermat., ed. II, **2**, 950, 1913; *Oospora cerebriforme* Kambayashi, Jap. J. Derm. a. Urol., **13**, 1, 1923).
= *Trichosporon Beigelii* Ota, non Vuillemin, fide Puntoni, (1938).

TRICHOSPORON BEIGELII (Rabenhorst) Vuillemin, Arch. Parasit., **5**, 38, (1902) [= *Gregarina*, sp. Beigel, 1869; *Trichosporon Beigeli* Vuill. Arch. Parasit., **5**, 38, 1902, incl. sinon. *Pleurococcus Beigeli* Küchenmeister in Rabenhorst, Hedw., **6**, 49, 1867; *Sclerotium Beigeli* Hallier, Paras. Untersuch., 75, 1868; *Zooglea Beigeliana* Eberth, Centr. Med. Wiss., **11**, 307, 1873; *Hyalococcus Beigeli* Schroeter, Krypt.-Fl. Schles., **3**, 158, 1886; *Chlamydotomus Beigeli* Trevisan in Saccardo, Syll. Fung., **8**, 1042, 1889; *Micrococcus Beigeli* Migula, Syst. Bakt., **1**, 193, 1900; alia apud Vuillemin; prob. ?*Hyalococcus cellaris* Hansgirg (sub. *Clamydotomus* Trevisan 1893, fide Vuillemin)].
= ?*Trichosporon ovoides* Behrend, Berlin. Klin. Wschr., **27**, 464, (1890).
= *Trichosporon ovale* Unna, apud Vuillemin, l. c. 1902; non Paoli, 1913.
= *Trichosporon ovale* Paoli, Giorn. Ital. Malat. Ven. e Pelle, **48**, 556, (1913); non Unna, apud Vuillemin, l. c., (1902).
= *Trichosporon giganteum* Unna, Deut. Med. Zeitschr., 255, (1895); non Behrend, (1890).

Per quanto ci è dato conoscere dall' eccellente descrizione e dalle belle figure di Boedyn e Verbunt (Mycopathologia, 1938), anche il *Proteomyces variabilis*, agente della „Piedra" giavanese non pare essere molto diverso dal *Trichosporon Beigeli*, specie piuttosto polimorfa.

TRICHOSPORON CUTANEUM (De Beurmann et Gougerot) Ota, Ann. Parasit. hum. comp., **4**, 2, (1926) (= *Oidium cutaneum* de Beurmann, Gougerot et Vaucher, Bull. Mem. Soc. Hop. Paris, **28**, 256, 1909; *Mycoderma cutaneum* Verdun, Précis Paras., 1918; *Monilia cutanea* Cast. et Chalm., Man. Trop. Med., ed. II, 1913; *Mycoderma cutaneum* Brumpt, Précis de Parasit., ed. 4, 1927; *Geotrichoides cutaneus* Lang. et Tal., Ann. paras. hum. comp., **10**, 67, 1938; *Geotrichum cutaneum* Almeida, Ann. Fac. Med. São Paulo, **9**, 18, 1933; *Proteomyces cutaneus* Dodge, Med. Mycol., 1935).
= *Trichosporon rugosum* Ota, Jap. J. Derm. a. Urol., **18**, 4, (1928) (= *Endomyces rugosus* Cast., Brit. Med. J., **2**, 1208, 1912; *Monilia rugosa* Cast. et Chalm., Man. Trop. Med., ed. II, 1913; *Hemispora rugosa* Cast. et Chalm., Man. Trop. Med., ed. III, 1919; *Parendomyces rugosus* Ota, Derm. Wschr., **78**, 236, 1924; *Geotrichum rugosum* Dodge, Med. Mycol., 1935).
= *Oidium rotundatum* Cast. et Chalm., Man. Trop. Med., ed. III, (1919) (= *Endomyces rotundatus* Cast., Brit. Med. J., **2**, 1208, 1918; Arch. Parasit., **16**, 184, 1913; *Monilia rotunda* Cast. et Chalm., Man. Trop. Med., ed. II, 1913; *Monilia rotundata* Cast., J. Trop. Med. Hyg., **17**, 307, 1914; *Mycoderma rotundatum* Brumpt, Précis Parasitol., ed. 4, 1927; *Myceloblastanon rotundatum* Ota, Jap. J. Derm. a. Urol., **28**, 1928; *Candida rotundata* Basgal, Contr. Est. Blastom. Pulm., 1931; *Geotrichum rotundatum* Almeida, Ann. Fac. Med. São Paulo, **9**, 12, 1933; *Trichosporon rotundatum* Puntoni, R. Acc. Naz. Lincei, **22**, serie 6, 1935).
= *Oidium brasiliense* Magalhães, Mem. Inst. O. Cruz, **10**, 20, (1918); Ibid. **19**, 290, (1926) (= *Oidium pulmoneum* Magalhaes, Brasil Med. **28**, 313, 1914; *Mycoderma brasiliense* Neveu-Lemaire, Précis Paras., 1921; *Monilia brasiliensis* Brumpt, ed. III, 1922; *Mycelobastanon brasiliense* Ota, Jap. J. Derm. a. Urol., **28**, 1928; *Geo-*

trichum brasiliense Cif. et Red., Ann. Mycol., **27**, 243, 1929; *Candida brasiliensis* Basgal, Contr. Est. Blast. Pulm., 1931; *Neogeotrichum pulmoneum* Magalhães, Mem. Inst. O. Cruz, **26**, 151, 1932; *Trichosporon brasiliense* Puntoni, R. Acc. Naz. Lincei, **22**, serie 6 (1935).

= *Mycoderma liquefaciens*? (ceppo Langeron N. 390) fide Puntoni, Mycopathol. **1**, (1938) (= *Trichosporon liquefaciens* Puntoni, 1936).

= *Trichosporon asteroides* Ota, Ann. Paras. hum. comp., **4**, 8, (1926) (= *Parendomyces asteroides* Rischin, Arch. Derm. Syphil., **134**, 232, 1921; *Geotrichoides asteroides* Lang. et Tal., Ann. Paras. hum. comp., **10**, 62, 1932; *Proteomyces asteroides* Dodge, Med. Mycol., 1935) (non *Oidium asteroides* Cast., 1914).

= *Trichosporon pararugosum* Nannizzi, Repert. Sistem., 292, (1934) (= *Hemispora pararugosa* Cast. et Douglas, J. Trop. Med. a. Hyg., **24**, 149, 1921; ?*Monilia rugosa* Pjiper, J. Trop. Med. Hyg., **20**, 169, 1917; *Mycoderma pararugosum* Dodge, Med. Mycol., 1935).

= *Hemispora coremiformis* Moore, Ann. Missouri Bot. Gard., **22**, 328 (1935).

= ?*Parendomyces brocquii* Beintema, Ann. Derm. Syphil., VII, **4**, 399, (1933) (= *Geotrichum brocqui* Cast. et Jac., J. Trop. Med. Hyg., **36**, 317, 1933; *Trichosporon Brocqui* Nannizzi, Repert. Sistem., 1934; *Proteomyces Brocqui* Dodge, Med. Mycol., 1935).

TRICHOSPORON UFFREDUZZII Ciferri, Croveri et Brunetto, Atti Istit. Bot. Univ., Pavia, serie IV, **5**, (1934).

Sommario

Si descrivono tre ceppi di *Trichosporon* isolati dall' uomo, uno da pasta di cellulosa e due da formaggi, riportati rispettivamente a *Trichosporon infestans* (2 ceppi), *T. cutaneum*, *T. Beigeli* e *T. Luchettii* n. sp. (2 ceppi). Nel contempo si ristudia la sistematica del genere e delle specie ivi incluse, redigendo, a titolo provvisorio, una chiave analitica delle specie fondamentali: *Trichosporon giganteum*, *T. proteolyticum*, *T. infestans*, *T. Luchettii*, *T. Balzeri*, *T. granulosum*, *T. Beigeli*, *T. cutaneum*, *T. Uffreduzzii*, tutte del sottogenere *Proteomyces*.

Summary

Three strains of *Trichosporon* isolated from man, one from wood pulp, and two from cheese, are described. The strains are found to be *T. infestans* (2 strains), *T. cutaneum*, *T. Beigeli* and the new species *T. Luchettii* (2 strains). The sistematic position of the genus and the subdivision of species are discussed. A provisional analytical key of the master species is appended, including: *T. giganteum*, *T. proteolyticum*, *T. infestans*, *T. Luchettii*, *T. Balzeri*, *T. granulosum*, *T. Beigeli*, *T. cutaneum*, *T. Uffreduzzii*, all of the subgenus *Proteomyces*.

Sumario

Tres cultivos de *Trichosporon* aislados del hombre, uno de pasta de madera para papel, y dos del queso están descritos. Los cultivos fueron referidos al *T. infestans* (dos), *T. cutaneum*, *T. Beigeli*, y a la nueva especie *T. Luchettii* (dos). La posición sistematica del género y la subdivisión en especies fueron examinado criticamente, y una clave analítica de las especies más conocidas o clasicas ha sido instituida. Las especies consideradas (*T. giganteum*, *T. proteolyticum*, *T. infestans*, *T. Luchettii*, *T. Balzeri*, *T. granulosum*, *T. Beigeli*, *T. cutaneum*, *T. Uffreduzzii*) pertenecen todas al subgénero *Proteomyces*.

Bibliographia Mycopathologica

(1940, I.)

Almeida F. De, *Aspergillus* do grupo *ochraceum* isolado de escarro. Ann. Fac. Med. Univ. de São Paulo, *15*, 141—149, 4 figs., (1939).

Almeida F. De, Vacina contra o granuloma paracoccidioidico. Folia Clin. et Biol., *10*, (6), 195—197, (1938).

Almeida F. De, Actinomicose de grãos pretos. Folia Clin. et Biol., *12*, (1), 7—10, 6 figs., (1940).

Almeida F. De y Abdalla R., Micetoma toracicos. Ann. Faculd. Med. Univ. São Paulo, *15*, 151—159, 21 figs., (1939).

Almeida F. De y Abdalla R., Nota a proposito de alguns cogumelos do genero *Torulopsis*. Ann. Fac. Med. Univ. São Paulo, *14*, 213—233, 8 figs., (1938).

Almeida F. De, Fragale B. M. y Lacaz C. Da S., Micose pulmonare por cogumelo do genero *Rhizopus*. Therapia, *1*, (4), 11 p., 4 figs., (1939).

Almeida F. De y Lacaz V. Da S., Cogumelo do genero *Histoplasma* isolado de lesoes de cromomicose. Assoçiaçao de fungos nas lesoes. Folia Clin. et Biol., *11*, (3), 65—69, 5 figs., (1939).

Almeida F. De y Lacaz C. Da S., Cogumelo do genero *Geotrichum* isolado de lesoes ulcerativas do reto. Folia Clin. et Biol. *12*, (2), 57—62, 1 fig., (1940).

Almeida F. De y Lacaz C. Da S., Sobre um caso de granuloma paracoccidioidico com curiosos aspectos morfologicos do parasito no tecido. Folia Clin. et Biol., *12*, (1), 11—14, 2 figs., (1940).

Almeida F. De y Lacaz C. Da S., Consideraçoes micologicos sobre 4 amostras de *Geotrichum* isolados do escarro. Folia Clin. et Biol., *12*, (2), 41—51, 6 figs., (1940).

Almeida F. De y Lacaz C. Da S., Primeiro caso de Acromia parasitaria de Janselme observado em São Paulo, Ann. Fac. Med. Univ. de São Paulo, *15*, 187—193, 4 figs., (1939).

Almeida F. De y Lacaz C. Da S., Consideraçoes em torno des micoses cirurgicas. Arch. de cirurg. clin. e experimental, *3*, (2), 134—144, 9 figs., (1939).

Ambrosioni P., Su di un nuovo Attinomicete *Asteroides Sanarellii* n. sp. Riv. di Parasitol., *4*, (2), 98—104, 4 figs., (1940).

Ambrosioni P., Differenziamento colturale dei generi *Actinomyces* ed *Asteroides*. Boll. Istit. Sierot. Milan., *19*, (6—7), 257—262, 2 figs., (1940).

Attimonelli R., Reperto di Blastocisti nelle mosche. Pathologica, *32*, n°. 580, 59—61, (1940).

Ballagi S., Die Vaccinetherapie der Dermatomykosen. Report. of Proceedings, Third Intern. Congr. of Microbiol., p. 566, New York, (1940).

Baumann R., Gibt es eine durch Staphylokokken hervorgerufene Aktinomykose? Wien. Tierärztl. Mschr., *27*, (11), 250, (1940).

Besta B. e Pana' C., Ulteriori ricerche sull' attività patogena e immun-biologica di un ceppo di *Cephalosporium* isolato da sangue umano. Ann. Istit. C. Forlanini, *4*, (1—2), 50—54, 2 tav., (1940).

Besta B. e Pana' C., Ricerche istologiche e batteriologiche sulla inoculazione endovenosa nel coniglio di una emulsione dispersa di *Monilia albicans*. Ann. Istit. C. Forlanini, *4*, (7—8), 521, (1940).

Beyma Thoe Kingma F. V. Von, Ueber einige formen von *Verticillium dahliae*. Klebahm. A. von Leeuwenhoek, *1*, (6), 33—47, 1939/40, (1940).

Benham R. W., *Monilia albicans*: variants and related species. Report of Proceedings, Third Intern. Congr. of Microbiol., p. 200, New York, (1940).

Biberstein H. H. and Glaser W., Contributions concerning the experimental oidiomycosis in guinea pigs. Report of Proceedings, Third Intern. Congr. of Microbiol., p. 571, New York, (1940).

Biourge Ph. U., Le champignon de l'Orme (*Graphium ulmi* Schwarz) s'attaque à l'Homme (Graphiomycose). Report of Proceedings, Third Intern. Congr. of Microbiol., p. 506, New York, (1940).

Blaureck G., Züchtung von Bifidusbakterien aus der Vaginalflora. Dtsch. med. Wochschr., (41), 1133, (1940).

Bleich W., Beitrag z. Kenntis der Pityriasis versicolor. Dermat. Wschr., 65—70, (1940).

Bongiorno V., Contributo allo studio delle blastomicosi. Boll. Ist. Sierot. Milan., *19*, (6—7), 318—331, 11 Figs., (1940).

Bürgstein M., Beitrag zur aktinomycosichen Hirnentzündung. ZBl. f. all. Path. u. path. Anat., *76*, (2), 49—53, 1 fig., (1940).

Caroll W. L. L., Dermatomycosis profunda s. generalisata, verursacht von *Candida albicans*. Acta Dermat. Vener., *21*, (1), 70, 6 figs., (1940).

Carrión A. L., The specific Fungi of chromoblastomycosis. Report of Proceedings, Third Intern. Congr. of Microbiol., p. 506, New York, (1940).

Carter B., Jones C. P., Ross R. A. and Thomas W. L., Vulvovaginal mycoses in pregnancy. Amer. J. Obstetr., *39*, (2), 213, (1940).

Chabot R., Dundy H. and Schaffer N., Relationship of mold reactions to clinical symptoms. J. of Allergy, *12*, (1), 46—54, (1940).

Ciferri R., *Malbranchea*, un dermatofita? (a proposito di una memoria del Prof. F. S. Elisei). Nuovo Giorn. Bot. Ital., n. s., *47*, (1940).

Collins D. H. und Goldie W., Beobachtungen über Polyarthritis und Experimentelle Erysipelothrixinfektion beim Schwein. J. of Path., *50*, (2), (1940).

Coons G. H., Comparison of processes in fungous infections of plants and animals. Etiology and pathogenesis; plant kingdom. Report of Proceedings, Third Intern. Congr. of Microbiol., p. 523, New York, (1940).

Couch J. N., Further studies on infection of scale insects by *Septobasidium*. Report of Proceedings, Third Intern. Congr. of Microbiol., p. 527, New York, (1940).

Custers M. Th. I., Onderzoekingen over Het Gistgeslecht *Brettanomyces*. Naamlooze Vennootschap W. D. Meinema, Hyppolytusbuurt, pp. 178, 15 figs., 1 plat., Delft, (1940).

Davis D. J., Comparison of processes in fungous infections of plants and animals. Tissue reactions: animal kingdom. Report of Proceedings, Third Intern. Congr. of Microbiol., p. 524, New York, (1940).

Da Fonseca O., Biological treatment of dermatomycosis.Report of Proceedings, Third Intern. Congr. of Microbiol., p. 565, New York, (1940).

De Lamater E. D., Experimentally produced hypersensitivity and immunity to the ringworm Fungi. Report of Proceedings, Third Intern. Congr. of Microbiol., p. 575, New York (1940).

Delanoe' (Mme), Un cas de teigne generalisée au corps entier. Bull. Soc. Path. exot., *33*, (5), 334—336, 2 figs., (1940).

Del Guasta F., Sporotricosi cutanea a gomme ipodermiche. Arch. Ital. Dermat. Sifil. e Vener., *16*, (2), 193—211, 6 figs., (1940).

De Monbreun W. A., The dog as a natural host *Histoplasma capsulatum*. Report of a case of histoplasmosis in this animal. Report of Proceedings, Third Intern. Congr. of Microbiol., p. 528, New York, (1940).

De Vincentiis A., Micosi gastriche e intestinali sperimentali. La Clin. Chir., n. s., *16*, (3—4), 205—255, 8 figs., (1940).

Dodge B. O., Some problems in the genetics of the Fungi. Report of Proceedings, Third Intern. Congr. of Microbiol., p. 107—108, New York, (1940).

Dodge C. W., Some effects of carcinogenic substances on *Saccharomyces ellipsoideus*. Report of Proceedings, Third Intern. Congr. of Microbiol., p. 493, New York, (1940).

Drechsler C., Predaceous and parasitic Fungi destructive to terricolous Amoebae, shelled Rhizopods and Nematodes. Report of Proceedings, Third Intern. Congr. of Microbiol., p. 528, New York, (1940).

Elisei F. G., Sul valore morfologico del conidio tipico degli attinomiceti. Atti Istit. Bot. R. Univ. di Pavia, S. IV, *12*, 201—211, 6 figs., (1940).

Elisei F. G., Nuovo roperto e nuova interpretazione morfologica e sistematica di *Malbranchea pulchella* considerata come una nuova specie e un nuovo genere di Dermatofiti. Atti Ist. Bot. Univ. di Pavia, S. IV, *12*, 141—200, 6 figs., (1940).

Elisei F. G., *Malbranchea* Sacc. considerato come un nuovo genere di dermatofiti. Boll. Soc. Ital. Biol. Sperim., *15*, (2), 331—332, (1940).

Emmons C. W., Medical mycology. The Botan. Review, *6*, (9), 474—514, (1940), (with 311 bibliographical titres).

Emmons, C. W., Mutations in Fungi of medical importance: their significance in determination of species. Report of Proceedings, Third Intern. Congr. of Microbiol., p. 511, New York, (1940).

Erikson D., On the nomenclature of the anaerobic Actinomycetes. Report of Proceedings, Third Intern. Congr. of Microbiol., p. 192, New York, (1940).

Feinberg S. M. and Bernstein T. B., Asthma and hay fever. Contributions during 1939, J. of Allergy, *11*, (3), 281—308, (1940).

Fiore G., Micosi intestinali nell' infanzia. Policlinico infantile, *8*, (3), 97—111, 4 figs., (1940).

Fontana A., Terzo contributo allo studio della dermatologia e fitopatologia comparata. G. Ital. Dermat. e Sifil., *83*, (2), 197—208, 7 figs., (1940).

Foster P. D. and Malcolm R. Hill., Pruritus ani and its relationship to seberrheic eczema and dermatophytosis. Arch. of Derm. a. Syphil., *41*, (4), 699—706, (1940).

Frosini D., Micosi orale da *Cryptococcus conglobatus* (Redaelli). Pathologica, *32*, (587), 363—364, (1940).

Giannoni G., Ricerche sperimentali sulle micosi cecali non actinomicotiche. Pathologica, *32*, (585), 279—287, 6 figs., (1940).

Gins A. H. und Paasch E., Bakterologische Befunde bei klinischer Aktinomykose. Zbl. Bakter., I. Orig., *145*, (7), 102, (1940).

Goodman J. and Sulzberger M. B., Allergy in dermatology. J. of Allergy, *11*, (4), 407—426, (1940). (*Coccidioides immitis*, Trichophytin).

Guardavaccaro G., Un terreno colturale allo streptosil per l'isolamento dei miceti in coltura pura. Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., *15*, (9), 908—909, (1940).

Guillier G. et Radaody-Ralarosy P., Sur deux cas de blastomycose cutanée du type Gilchrist. Bull. Soc. Path. exot., *33*, (1), 33—42, 1 tav., (1940).

Hall E. L., Actinomycosis of the internal femal genitalis. With report of case. Amer. J. Obstetr., *39*, (3), 524, (1940).

Hansel F. K., The value of daily atmospheric counts of pollen grains and mold spores in diagnosis and treatment. J. Missouri Med. Ass., *37*, 241, (1940).

Heine J., Laner A. u. Mumme C., Generalisierte Blastomykose und Lymphogranulomatose. Beitr. z. path. Anat. u. z. all. Pathol., *104*, (1), 57—75, 13 figs., (1940).

Henkel K., Behandlungserfolge bei der Strahlenpilzerkrankung mit Jodjontophorese und Roentgenbestrahlung. Arch. Klin. Chir., *197*, 772—781, (1940).

Henrici A. T., Experimental trichophytid. Report of Proceedings, Third Intern. Congr. of Microbiol., p. 567, New York, (1940).

Hesseltine H. C., Nature of Moniliasis (vulvar and vaginal). Report of Proceedings, Third Intern. Congr. of Microbiol., p. 518, New York, (1940).

Hofbauer W., Die Pilzerkrankungen der Haut. Wien. Klin. Wschr., (14), 353, (1940).

Hopkins J. G., Comparison of processes in fungous infections of plants and animals. Natural resistance, including immunity: animal kingdom. Report of Proceedings, Third Intern. Congr. of Microbiol., p. 526, New York, (1940).

Howell A., Studies on *Histolpasma capsulatum* and similar form species. I: Morphology and development. Mycol., *31*, 191—216, (1939).

Howell A., The effect of temperature and Hydrogen-ion concentration on *Histoplasma capsulatum* and similar form species. Report of Proceedings, Third Intern. Congr. of Microbiol., p. 509, New York, (1940).

Humphrey A. A., Reticuloendothelial cytomycosis (Histoplasmosis of Darling). Arch. Intern. Med., *65*, (5), 902—918, (1940).

Karunaratne W. A. E., Rhinosporidiosis in Ceylon. Report of Proceedings, Third Intern. Congr. of Microbiol., p. 507, New York (1940).

Kochs A. G., Fadenpilzerkrankung und Epitheliom. Dermat. Wochr. (42), 898, (1940).

Krantz W., 100 Jahre *Achorion Schönleini*. Med. Welt. (13), 332, (1940).

Krantz W., *Microsporon equinum* (Bodin. 1898). Arch. Dermat. *181*, (2), 234, (1940).

Kugelmeier L. M., Beitrag zur Klinischen und röntgenologischen Diagnostik der Lungenaktinomykose. Z. Klin. Med., *138*, (1), 1, (1940).

Jones C. P. and Peck R. L., A green pigment from *Candida stellatoidea* and *Candida albicans*. J. of Bacter., *39*, (5), 605—608, (1940).

Leccisotti G., Miceti come precipitogeni. (Saggi di precipitazione con due criptococchi patogeni per l'uomo). Pathologica, *32*, (584), 254—255, (1940).

Lenzner, C., Beitrag zur Statistik und Anatomie der Aktinomykose unter besonderer Berücksichtigung der Lungenaktinomykose. Zenbl. allg. Pathol. u. Pathol. Anat., *74*, (8), 273—278, (1940).

Lenzner, C., Ueber das gemeinsames Vorkommen einem Aktinomykose und Tuberkulose der Lungen. Beitr. z. pathol. Anat. u. all. Pathol., *104*, (3), 369—389, 11 figs., (1940).

Lewis G. M. and Hopper M. E., Studies on the cultural variations of *Trichophyton purpureum* Bang, with a discussion of its recognizable features. Report of Proc. Third Intern. Congr. of Microbiol., p. 564, New York, (1940).

Linck, K., Tödliche Meningitis aspergillina beim Menschen. Virchows Arch., *304*, (3), 408, (1939).

Maassen W. und Albertsen W., Untersuchungen zur Feststellung des Uebergangs *Bacterium bifidum* auf den Neugeborenen. Arch. Hyg., *123*, (6), 367, (1940).

Mackinnon J. E., Dissociation of Yeast-like Fungi. Report of Proceedings, Third Intern. Congr. of Microbiol., p. 197, New York, (1940).

Mackinnon J. E., Micosis autoctonas de la piel. Revista critica de las observaciones realizadas em el pais en el periodo 1932—1938, Bibliografia nacional completa sobre el tema. Annals Fac. Med., *25*, (1), Montevideo, (1940).

Mackinnon J. E., Dissociation in *Candida albicans*. J. infec. Diseas., *66*, (1), 59—77, 19 figs., (1940).

Magrassi F., Su un caso di sepsi lenta da *Actinobacterium Israeli* (Kruse) con localizzazione epatica. Il Policlinico sez. med., *47*, 11 pp., 4 figs., (1940).

Magrassi F., Si una singolare proprietà fermentativa di attinomiceti anaerobi tipo „*Wolf-Israel*" coltivati in brodo-cervello alla Rosenow. Boll. Istit. Sierot. Milan., *19*, (6—7), 253—256, (1940).

Mallinckrodt-Haupt A. H. v., Stokwechselvorgänge bei Mikroorganismen und ihre Zusammenhänge mit pathogen Prozessen. Report of Proceedings, Third Intern. Congr. of Microbiol. 250, New York, (1940).

Martin D. S., Serologic diagnosis of fungus infections. Report of Proceedings, Third Intern. Congr. of Microbiol., p. 516, New York, (1940).

Martin D. S. and Jones C. P., Further studies on the practical classification of the Monilias. I. of Bacter., *39*, (5), 609—630, (1940).

Masera, E., Miceti patogeni al *Bombix mori* L. Riv. di Parassitologia, *4*, (1), 51—60, 8 figs., (1940).

Mathis A. und Fink I., Die Aktinomykose des Gesichtes und Halses. Zbl. Stomat., (2), 33, (1940).

McCrea A., The guinea pig as test animal in the evaluation of fungicides and fractions obtained from Fungi. Report of Proc., Third Intern. Congr. of Microbiol., p. 519, New York, (1940).

Milian M. et Mlle Monghol, Hypodermite subaigue de la jambe avec angine mycosique. Boll. Sc. fr. Dermat. Syphil., *47*, (1), 57—59, (1940).

Moore M., *Malassezia furfur* the cause of tinea versicolor. Cultivation of the organism and experimental production of the Disease. Arch. of Dermat. Syphil., *41*, (2), 253—260, 4 figs., (1940).

Moore M., The chorio-allontoic membrane of the developing chik as a medium for the cultivation and histologic study of pathogenic Fungi. Report of Proceedings, Third Intern. Congr. of microbiol., p. 521, New York, (1940).

Moore M. and Mapother P., Chromomycosis of the face. Arch. of Dermat. a. Syphil., *41*, (1), 42—54, 4 figs., (1940).

Naeslund C., Etiology of Actinomycosis among cattle and swine from bacteriological viewpoint. Report of Proceedings, Third Intern. Congr. of Microbiol., p. 518, New York, (1940).

Naeslund C., On what grounds can a classification of *Actinomyces* and allied organisms be made. Report of Proceedings, Third Intern. Congr. of Microbiol., p. 189, New York, (1940).

Neal P. A., Dermatitis among plate printers. J. Amer. Med. Assoc., *114*, (7), 558—560, (1940).

Negroni P., Estudio micologico del primier caso sud-americano de Histoplasmosis. Report of Proceedings, Third Intern. Congr. of Microbiol., p. 508, New York, (1940).

Neuber E., Spezifische Diagnostik und Therapie der Aktinomykose. Klin. Wschr., (29), 736, (1940).

Nieher E., Ein Beitrag zur Bakteriologie von *Leptoptrix*. Arch. Hyg., *123*, (5), 316, (1940).

Nietammer M. und Pfister W., Zur Kenntnis des Streptotrikose der Haut. Dermat. Wschr., (12), 233, (1940).

Peck S. M., Rosenfeld H. and Glick A. W., Fungistatic power of blood serum. Report of Proceedings, Third Intern. Congr. of Microbiol., 351, (New York, 1940).

Peyronel B., Un vecchio e semplice procedimento per ottenere dei buoni preparati microscopici delle Muffe. Riv. di Batter. Immunol., *24*, (1), 81—83, (1940).

Phillips E. W., Time required for the production of Hay fever by spores of a newly encountered fungus, Johnson Grassmut. J. of Allergy, *12*, (1), 24—27, (1940).

Pneumomykose durch *Oidium albicans*(?). Münch. Med. Wschr., (27), 732, (1940).

Prince H. E., Betzner Morrow M. and Lowe E. P., Mold Fungi in the etiology of respiratory allergic disease: a survey of airborne molds. Report of Proceedings, Third Intern. Congr. of Microbiol., p. 270, New York, (1940).

Radaody-Ralarosy P., Sur cinq nouveaux cas de blastomykose; difficulté du diagnostic clinique. Bull. Sc. Path. Exot., *33*, (2), 139—143, (1940).

Redaelli P. and Ciferri R., Morphological and biological correlations of the family Histoplasmaceae. Report of Proceedings, Third Intern. Congr. of Microbiol., p. 509, New York, (1940).

Redaelli P. and Ciferri R., Blastomycosis, sporotrichosis and coccidioidal granuloma. Report of Proceedings, Third Intern. Congr. of Microbiol., p. 532, New York, (1940).

Rosetti N., Contribuição paro estudo do *Achorion gypseum* Bodin 1907, Arch. de Dermat., São Paulo, *3*, (1/2), 3, (1939).

Roufogalis S., Das *Bacterium bifidum*. Klin. Wschr., (24), 598, (1940).

Saggese V., Contributo allo studio delle micosi umane. Le micotorulosi intestinali infantili. Riv. Clin. Pediatr., *38*, (1), 1—35, 2 tav., (1940).

Saggese V., Sulla biologia e proprietà patogene sperimentali di un attinomicete isolato dall' espettorato di un infermo affetto da bronchite cronica. Boll. Ist. Sierot. Milan., *19*, (1), 15—26, 4 figs., (1940).

Schleiff P., Zur Pilzfärbung, insbesondere der Erreger der Epidermophytien der Hände und Füsse. Münch. Med. Wschr., (29), 785, (1940).

Schroeder C. B., Ueber die Heilung eines Falles von maligner Blastomykose. Arch. Schiffs. u. Tropenhyg., (10), 1177, (1940).

Sforza M., Pluralità di specie del cosidetto *Actinomyces farcinicus*. Arch. Ital. Sc. Med. Colon. e Paras., *21*, (8), 406—418, (1940).

Smith D. T., Treatment of systemic diseases produced by Fungi. Report of Proceedings, Third Intern. Congr. of Microbiol., p. 517, New York, (1940).

Spiller W. F., Sharp W. B. and John M. B., Treatment ringworm of the scalp with gentiana violet. Arch. Dermat. a. Syphil., *41*, (2), 370—376, (1940).

Spolyar L. W., Gastineau F. N. and Haynes E., An outbreak of sporotrichosis among florists. Proc. of Indiana Bronch of the Soc. of Amer. Bacter., marzo 1940, [relat. J. of Bacter., *39*, (5), 632, (1940)].

Stakman E. C., Comparison of processes in fungous infections on plants and animals. Natural resistance, including immunity: plant kingdom. Report of Proceedings, Third Intern. Congr. of Microbiol., p. 527, New York, (1940).

Stroh I. E., Flora and Pollen surveys of Seatle and Vicinity. Northwest. Med., *39*, 258, (1940).

Sulzberger M. B., Pascher F. and Satenstein D., Comparison of cutaneous reactions to fungus extracts (Trichophytin, Oidiomycin) and to tubercolins (Old Tubercolins, and P.P.D.). Report of Proceedings, Third Intern. Congr. of Microbiol., p. 573, New York, (1940).

Swartz J. H., Extensive lichenified eruption caused by *Trichophyton rubrum*. Report of Proceedings, Third Intern. Congr. of Microbiol., p. 569, New York, (1940).

Szthamary S., *Trichophyton fluviale*, Arch. Dermat., *181*, (2), 92, (1940).

Szthamary S., Ueber das Vorkommen der „Kaufmann-Wolfschen" *Trichophyton* in dem stehenden und fliessenden Gewässern Rumpfungarns. Zbl. Haut. u. Geschl., *64*, (3), 100, (1940); Ungarische Dermat. Gesell., Budapest, 13, X, (1939).

Talice R. V. and Mackinnon J. E., The asteroides form of Splendore in spontaneous and experimental sporotrichosis. Report of Proceedings, Third Intern. Congr. of Microbiol., p. 510, New York, (1940).

Tangari C., Il comportamento delle istamine del sangue nelle peritoniti acute sperimentali. Arch. Ital. Med. Sper., *6*, (3), 168—174, 2 tav., (1940). (*Phycomyces Blaskesleeanus*).

Third Intern Congr. for Microbiol., New York, September 1939. Report of Proceedings, under the auspices of the International Association of Microbiologists, New York, 1 vol., pp. 883, (1940).

Thomas J. and Bigwood E. J., The formation of porphyrins by the Yeastcells and by enzymes extracted from yeast. Report of Proceedings, Third Intern. Congr. of Microbiol., p. 249, New York, (1940).

Tolmach I. A. and Achweig I., Generalized *Trichophyton purpureum* infection simulating dermatitis herpetiformis. Arch. of Derm. a. Syphil., *41*, (4), 732—735, 2 figs., (1940).

Tsuzuki, Studien über Aktinomykose. Dtsch. med. Wschr., *41*, 1127, (1940).

Vaksman S. A., On the classification of Actinomycetes. J. of Bacter., *39*, (5), 549—558, (1940).

Vaksman S. A. and Wayne W. Umbreit, On the classification of Actinomycetes. Report of Proceedings, Third Intern. Congr. of Microbiol., p. 191, NewYork, (1940).

Walker I. C., Comparison of processes in fungous infections of plants and animals. Tissue reactions: plant kingdom. Report of Proceedings, Third Intern. Congr. of Microbiol., p. 525, New York, (1940).

Wassmund M., Klinische Probleme des Aktinomykose. Dtsch. Zahn-Mund-Kieferheilk., *7*, (3), 143, (1940).

Weidman F. D., Comparison of processes in fungous infections of plants and animals. Etiology and pathogenesis: animal kingdom. Report of Proceedings, Third Intern. Congr. of Microbiol., p. 523, New York, (1940).

Weil C. K., Summer Hay fever of unknown origin in the southeast. J. Allergy, *11*, (4), 361—375, (1940). (*Achorion, Aspergillus, Alternaria, Cephalosporium, Hormodendrum, Monilia albicans, Mucor, Penicillium, Rhizopus, Trichoderma*, ecc.).

Welsch M., Bacteriolytic properties of *Actinomyces*. Report of Proceedings, Third Intern. Congr. of Microbiol., p. 260, New York, (1940).

Westerdijk J. and Diddens H. A., Variations occurring in type culture collections. Report of Proceedings, Third Intern. Congr. of Microbiol., p. 204, New York, (1940).

Zorzoli G., Influenza dei filtrati di alcuni miceti sul bacillo tubercolare umano e bovino. Nota II. Ann. Istit. C. Forlanini, (3—4), 221, (1940).

Zündel, Mykosen durch *Epidermophyton rubrum* (Verh. Dtsch. Dermat. Gesell. 19 Tag., Breslau). Arch. Dermat., *180*, 215, (1939).

Granulomatosi sperimentali da specie del genere *Monosporium*

del

Ettore Vidari
(*Dall'Istituto di Anatomia ed Istologia Patologica, R. Università di Pavia*)

Con la tavola IX.

(1.II.1941.)

Introduzione.

Le specie del genere *Monosporium* danno raramente manifestazioni morbose. La monosporosi umana si manifesta come localizzazione rara nel piede sotto forma di „micetoma pedis". Il micete, che più tardi, per opera di Saccardo fu specificato come *Monosporium apiospermum*, fu per la prima volta da Tarozzi riconosciuto come agente patogeno per l'uomo. Nel 1909 questo Autore descrisse e studiò in Sardegna un micetoma del piede amputato ad un uomo di 40 anni. Il paziente 27 anni prima aveva riportato una ferita al suddetto piede. La ferita guarì rapidamente senza reliquati. Sette anni avanti l'amputazione il piede cominciò a tumefarsi. In seguito si ebbe anchilosi dell'articolazione, formazione di pustole e seni fistolosi dai quali usciva pus; uno di essi raggiungeva l'osso sottostante. Su sezioni verticali del piede si vide che il cellulare sottocutaneo era sostituito in diversi punti da tessuto neoformato in mezzo al quale si vedevano dei granuli miliariformi di colore grigio-roseo. Tutte le ossa erano attaccate dal processo, quasi totalmente distrutte e sostituite da una massa pastosa d'aspetto granulomatoso. Microscopicamente i noduli, in mezzo a fasci di connettivo fibroso, presentavano il quadro tipico del granuloma actinomicosico e cioè una zona periferica costituita in prevalenza da elementi linfoidi, una zona intermedia a cellule epitelioidi e una parte centrale ove predominavano i polimorfonucleati. Specialmente alla periferia del nodulo erano presenti inoltre molte plasmacellule. Al centro dei noduli stavano annidate le rosette o cespugli caratteristici del fungo. La parte centrale della colonia era rappresentata da una massa granulare amorfa che mal si colorava col metodo di Gram. Più perifericamente si trovava un intreccio di ife dal quale si irradiavano corti filamenti per lo più rigonfiati leggermente a clava, nettamente Gram-positivi.

L'autore, per i caratteri macro- e microscopici analoghi a quelli delle actinomicosi del piede già descritte anche in Europa, ha creduto stabilire un'identità di natura nelle due lesioni.

Radaeli a Firenze, nel 1911, isolò da un micetoma del piede un altro ceppo di questa specie che fu inviato a Saccardo per l'identificazione.

In un mugnaio di anni 63, che trent, anni prima aveva avuto una frattura alla gamba destra e venti anni prima una ferita lacero-contusa al piede destro, nello spazio degli ultimi quattro anni si era manifestato un ingrossamento dolente del piede destro. Sulla cute erano disseminati noduli di grandezza diversa da una lente ad una nocciuola, alcuni integri altri aperti e dai quali uscivano piccoli globetti giallastri, consistenti, misti a pus. Esistevano anche focolai sottocutanei ed alterazioni dello scheletro specialmente dei metatarsi che apparivano irregolarmente ingrossati. Su sezioni del piede si vide, al di sotto della cute, un tessuto neoformato d'aspetto fibroso, disseminato di noduli di grandezza diversa, da un grano di miglio ad un pisello, di colore giallo paglierino fino a giallo

zolfo di cui alcuni affioravano alla cute. Non esistevano seni fistolosi. Sulle superfici ossee si scorgevano piccoli noduli giallastri. I metatarsi apparivano irregolarmente ingrossati. Nello spessore dell'osso si trovavano rarissimi e piccoli focolai nodulari giallastri. Nel tarso esistevano focolai di infiltrazione periostale e qualche piccolo nodulo nello spessore della sostanza ossea. In nessun punto dello scheletro si avevano fatti di distruzione estesa con formazione di cavità. L'esame microscopico dei noduli mostrò una zona centrale con un forte accumulo di leucociti, entro la quale si poterono mettere in evidenza gli elementi del micete. Col metodo di Gram, mentre la parte centrale rimaneva scolorita, si aveva una colorazione intensa di una zona periferica costituita da brevi filamenti rettilinei o leggermente curvi, segmentati od anche ramificati, che nella maggioranza presentavano dei rigonfiamenti o delle strozzature. Alcuni avevano un estremo ingrossato.

Il terzo caso fu illustrato da Pepere nel 1913. Si trattava di un contadino di 33 anni della provincia di Cagliari la cui malattia durava da 18 anni. Il piede amputato mostrava le stesse caratteristiche dei precedenti e l'Autore pose in evidenza la stretta rispondenza che esso aveva col „piede di Madura" e precisamente con la varietà rara. La lesione era limitata alla zona dell'articolazione tibioastragalica. Tutti i tessuti, comprese le ossa, erano farciti di nodi di varia grandezza costituiti dall'aggregato di grani neri o rosso-neri che costituivano dei veri sclerozi. I tessuti in gran parte sclerosati erano solcati da tragitti fistolosi che in parte si aprivano sulla superficie cutanea. Microscopicamente il granuloma era costituito da un centro a cellule polinucleate, da mononucleati piccoli e grandi che circondavano il micete, da una zona più esterna di tessuto con fibroblasti, grossi mononucleati, qualche cellula gigante ed un numero straordinariamente grande di plasmacellule. A carico delle ossa fu rilevata una grave osteite rarefacente.

Lo sclerozio fungino si disponeva nei tessuti a grossi fasci pigmentati giallo-bruni a raggera o a stecche di ventaglio con l'estremità dei grossi filamenti irregolarmente ingrossati. I contorni delle piccole rosette risultavano formati da un fitto intreccio grossolano di elementi miceliali dal cui orlo uscivano in forma raggiata dei prolungamenti alquanto rigonfiati, irregolarmente rotondi, a bottone o piriformi. Col metodo di Gram si coloravano elettivamente le estremità ifiche rigonfiate.

Il micete, coltivato, fu riconosciuto, anche col concorso di Saccardo, come *Monosporium apiospermum*. Secondo l'Autore però esso si differenzierebbe dagli stipiti di Radaeli e Tarozzi per la formazione di sclerozi e la produzione di un pigmento particolare di cui erano sprovvisti i due stipiti precedenti; il ceppo pertanto rappresenterebbe una varietà: *Monosporium apiospermum* var. *sclerotialis*.

Qui accanto deve essere citato il caso osservato da Marcandier in un senegalese a Tolone perchè simile, per quanto riferisce Brumpt (1936), a quello di Pepere ma dal quale non è stato possibile ottenere la cultura.

La rassegna dei casi osservati in Europa sembra terminare con l'osservazione di Zaffiro in Italia (1938).

Successivamente furono visti e descritti micetomi del piede determinati dalla stessa specie anche fuori d'Europa.

Essa fu infatti rinvenuta: in un micetoma del piede da Linhares (1917), da Magalhaes (1916) e da Fonseca e Arêa Leão (1927) in Brasile; da Montpellier e Guillon (1921—24) in Algeria; da Delamare e Gatti (1929) al Paraguay (*Indiella americana*); da Gay e Bigelow (1930), Jones e Alden (1931), Gellmann e Gammel (1933) negli Stati Uniti d'America; da Schaw e MacGregor (1935) nel Canadà.

Segnalo infine il caso di Dekester osservato in Marocco e citato da Brumpt (1936).

Le infezioni sperimentali con stipiti di *Monosporium apiospermum* sembrano ottenersi difficilmente, tuttavia esse furono ripetutamente tentate.

Tarozzi dopo una prima prova infruttuosa con una coltura di nove giorni, ripetè le inoculazioni con una coltura di un mese circa, ricca di conidi. Egli iniettò: il coniglio nella giugulare (1 cm^3), nel peritoneo (2 cm^3), sottocute (2 cm^3): la cavia sottocute, nel peritoneo ed un ratto bianco nel peritoneo. Dopo circa quaranta giorni il coniglio iniet tato nella giugulare morì spontaneamente. Sulla pleura viscerale di entrambi i polmoni erano disseminati numerosi punti biancastri alcuni molto piccoli come punte di spilli altri più grandi come un seme di canape. Alla base del polmone sinistro le pleure sono saldate. In corrispondenza di questo punto un grosso nodo biancastro occupa un largo tratto del parenchima polmonare. Anche nell'interno il polmone è cosparso di ugual nodosità. Dopo 74 giorni furono sacrificati gli altri conigli ed il ratto bianco. Nel peritoneo dei conigli furono trovate delle produzioni polipose, d'aspetto carnoso, piuttosto dure, rosee, sovra le quali erano sparsi dei nodetti giallastri. Le retrocolture eseguite da queste produzioni riuscirono positive.

Nei conigli iniettati sottocute nel punto d'inoculazione si trovò un nodo della grandezza di una nocciuola attorniato da noduli miliariformi sparsi nel sottocutaneo.

Nel ratto bianco il grande epiploon era retratto in una massa disseminata da noduli grigio-rosei, grandi come chicchi di milio o di canape. Anche il piccolo epiploon ne era colpito. Le retrocolture furono tutte positive.

Le inoculazioni nella cavia non diedero alcun utile risultato.

Da una terza serie di conigli inoculati con una coltura sporificata su patata si ebbero scarsi risultati, praticamente negativi, che dall'Autore vengono messi in relazione con la stagione poco favorevole (inverno) ed alla difettosa formazione di conidi. Tuttavia alcuni tentativi di retrocoltura riuscirono positivi non ostante il tempo, talora molto lungo (123 giorni), trascorso dall'inoculazione. In una nuova serie di conigli inoculati con culture in brodo di solo dieci giorni di vita nelle quali non si vedevano ancora conidi non si ottennero alterazioni.

Un nuovo tentativo con colture tra il terzo ed il decimo giorno, quindi non ancora fruttificate, risultò negativo. L'Autore infine inoculò con culture ricche di conidi un'altra serie di conigli, nella giugulare, nel peritoneo e sottocute. I risultati dopo un tempo variabile tra 23 a 33 giorni furono positivi e concordanti negli aspetti macroscopici con quanto era stato precedentemente ritrovato nel secondo lotto di esperimenti.

Anche le caratteristiche microscopiche corrispondevano nelle due serie di esperimenti senza differenze sostanziali a seconda della via di inoculazione. I noduli rinvenuti nei diversi organi offrivano il quadro di un granuloma micosico. Al centro di essi si trovava il micete, Gram-positivo, che si disponeva a rosette con una zona centrale granulosa dalla quale si dipartivano i raggi delle corone ifiche le estremità dei quali qualche volta terminavano con rigonfiamenti a clava, altre volte invece a punta.

La produzione di un granuloma specifico si ebbe quindi solo in seguito a inoculazione di culture ricche di conidi. Successivamente lo stesso Tarozzi da solo od in unione con Barbanti, ripetè gli esperimenti con uguali risultati in animali diversi (cane, pecora, vitello, maiale ecc.).

Radaeli con lo stipite da lui isolato inoculò per diverse vie (sottocute, peritoneo, endovena ecc.) una prima serie di cavie e di conigli con culture di varie età ma sempre abbondantemente sporificate. Gli esperimenti furono senza risultati apprezzabili. In una seconda serie di conigli solo le inoculazioni nel ginocchio (artro-sinovite siero-purulenta) e nella camera anteriore dell'occhio portarono a qualche risultato sensibile. Sull'iride di

uno degli animali usati si rinvenne un nodulo occupato centralmente da filamenti micelia-li e da spore piriformi o tondeggianti senza alcun accenno a disposizioni a rosetta. Attor-niavano la massa fungina leucociti polinucleati, cellule epitelioidi, alcune cellule giganti e qualche gruppo di plasmacellule. Gli animali inoculati presentavano fenomeni di immu-nità.

Pepere tentò anch'egli la riproduzione sperimentale nel coniglio. Trasportata nella camera anteriore dell'occhio una cultura di 60 giorni abbondantemente fruttificata, si formò un granuloma che circondava le singole rosette del fungo, con un centro chiaro ed estremità miceliali colorabili parzialmente col Gram. A distanza di 12—13 mesi il tessuto granulomatoso, nel quale prevalgono grossi e piccoli mononucleati, plasmacellule, polinu-cleati raccolti in piccoli focolai con qualche elemento gigante, circonda uno o più cespugli fungini che conservano ancora una certa elettività per il Gram ma che presentano spic-cati segni degenerativi. L'iniezione del micete nella vena marginale dell'orecchio o nella giugulare determinò una disseminazione di nodi miliariformi nel polmone nei primi otto-dodici giorni. Dopo 40 giorni non si trovava più traccia di nodi all'esame macros-copico. Nel punto d'arresto degli elementi fungini si formava un tessuto di granulazione ricco di cellule mono- e polinucleate con elementi giganti e che racchiudeva piccoli ac-cumuli di conidi. Nel tessuto osseo e muscolare il fungo inoculato non produceva alterazioni specifiche. Nelle cavità articolari si aveva una reazione flogistica con essudato spesso purulento. L'inoculazione del fungo nelle pleure e nel peritoneo non mostrò alcunchè di sostanziale.

Bolognesi praticò una serie di inoculazioni nel ratto bianco sottocute, nei muscoli, nelle ossa, nelle articolazioni, nel testicolo e nella cavità peritoneale. I reperti osservati a varia distanza di tempo da dieci giorni ad un mese integravano prevalentemente i quadri di lesioni a carattere produttivo con formazione di noduli granulomatosi.

Gammel e Moritz su 13 conigli inoculati nelle articolazioni del ginocchio trovarono sette volte, dopo un periodo iniziale di suppurazione, un tessuto granulomatoso caratte-rizzato dalla proliferazione di istiociti con l'aspetto di cellule epitelioidi che mostravano attività fagocitaria sui detriti cellulari. La parte centrale del granuloma era necrotica ed al limite di essa si rinvennero cellule giganti di varie dimensioni.

Le lesioni prodotte dal genere *Monosporium*, come risulta dai casi precedentemente esposti, sembrano presentare una certa costante uniformità di aspetti anatomo-patologici anche in rapporto alla sua distribuzione geografica. Le lesioni infine (facendo astrazione del caso di Pepere e di Marcandier ove l'agente isolato nel primo rappresenterebbe tuttavia una varietà della specie) sembrano essere legate esclusivamente ad una sola specie che dovrebbe perciò essere considerata come ubiquitaria con il carattere di un micete saprofitico ambientale parassita patogeno occasionale.

Anche le riprove sperimentali, che, pur provocando una granulomatosi difficilmente riproducono le forme morbose proprie dell'uomo, mostrano una certa uniformità nei risultati. Il micete, di per sè scarsamente patogeno, attecchisce solo se inoculato in modo massivo. In generale ed alla prima inoculazione il fungo si comporta passivamente, viene rapidamente distrutto, così che la forma morbosa ben presto si esaurisce sponta-neamente senza dar luogo a lesioni infiammatorie specifiche; queste sono rare a vedersi nella malattia così provocata e si realizzano in parte in condizioni speciali quali quelle dell'attuale ricerca.

Mi è sembrato perciò degno di studio rivedere, attraverso prove sperimentali negli animali, con quali mezzi propri il micete si animalizza (modificando o meno la sensi-bilità dell'ospite) e la modalità ed il tipo della reazione dell'ospite di fronte a tali miceti;

con lo studio dell'infiammazione e di movimenti umorali ed allergici dell'animale malato ho anche cercato di mettere in luce quei fattori intrinseci all'ospite che influenzano la patogenesi e l'evoluzione della malattia.

Il tutto ho ritenuto necessario per chiarire certi aspetti singolari all'infezione umana spontanea caratterizzata generalmente da lunghissimo periodo di incubazione, da lesioni circoscritte talora profonde e gravi non accompagnate di solito da fenomeni generali di significato immunitario.

Per il mio scopo ho usato un trapianto del ceppo originale di Tarozzi.

Ho scelto tale ceppo perchè con esso Tarozzi in numerosi esperimenti su diversi animali ottenne, in confronto con altri ricercatori, i migliori risultati sperimentali con produzione del granuloma contenente anche la forma animalizzata del micete. Tarozzi tuttavia, nel suo ultimo lavoro riassuntivo apparso nel 1936, fa notare che le inoculazioni del fungo dopo 26 anni di vita saprofitica non riproducevano più nei tessuti le vegetazioni di aspetto actinomicosimile con quella costanza e facilità con cui si ottenevano nelle prime esperienze (1909).

L'esatta nomenclatura e diagnosi della specie è:

MONOSPORIUM APIOSPERMUM Saccardo, 1911.
= *Scedosporium apiospermum* Saccardo, 1913.
= *Aleurisma apiospermum* Maire, 1921.
= *Indiella americana* Delamare e Gatti, 1929.

,,colonie in substrati solidi, bianche o bianco sporco, talvolta leggermente rosate, di aspetto cotonoso. Invecchiando il fondo delle colonie assume una tinta grigiastra. In patat a il colorito si fa più oscuro sino a nerastro. Ife miceliali sterili striscianti, intrecciate, filiformi; ife fertili decombenti (mai erette) continue o scarsamente settate, indivise o appena ramificate, di 2,5—3 μ di diametro; debolmente attenuate nella parte superiore. Conidi acrogeni, solitari, piriformi od oblunghi, di rado subrotondi, ripieni di gocce e granulazioni di 14 × 5,6 o 11 × 5,7 μ, lisci, jalini, quindi appena colorati in rosa pallido.

Raramente si vedono dei conidi laterali intercalari. Nei tessuti animali viventi si hanno grani bianchi di 100—1000 μ di diametro, costituiti da filamenti settati di 4—5 μ di diametro e di conidi ovoidi di 12—14 μ di lunghezza per 6—7 μ di larghezza; le ife sono grampositive e spesso si dispongono a raggera con terminazioni clavate; tal'altra, almeno in condizioni sperimentali, danno dei grani actinomicosimili, irregolarmente raggiati.

Habitat: isolato da micetomi del piede (piede di Madura) in Italia, Francia, Africa settentrionale, America boreale e australe.

Esperimenti personali.

Tecnica:

Il micete per le inoculazioni veniva prelevato da culture in brodo glucosato mantenute a temperatura ambiente (estate) dopo un periodo di sviluppo di venti giorni circa, quando la cultura era rappresentata da una colonia di colore bianco-sporco d'aspetto cotonoso ed il fungo era abbondantemente fruttificato.

La manipolazione del fungo ha una certa importanza in questi esperimenti perchè gran parte dei risultati si devono ascrivere alle modalità quantitative e qualitative con le quali esso viene inoculato.

Riguardo alle modalità tecniche della preparazione della sospensione da inoculare è bene procedere ad una triturazione molto fine del materiale fungino che io ho ottenuta in un mortaio d'agata. Ciò perchè nella modalità di iniezione del fungo direttamente in

circolo le particelle infettanti possano raggiungere le più fini diramazioni vascolari degli organi parenchiamatosi evitando cioè che emboli fungini di volume troppo cospicuo occludano sezioni vasali grandi provocando disturbi di circolo che complicano il quadro dell'infiammazione. Per le inoculazioni dirette nei tessuti (sottocute, muscolo, ecc.) la suddetta attenzione è superflua.

I modi di inoculazione furono vari; uno diretto al fine di indurre una malattia locale in un tentativo di riprodurre un micetoma; ed un modo per diffusione generale al fine di studiare l'infiammazione monosporosica. Gli animali adoperati in esperimento furono il piccione, la cavia ed il coniglio.

Esperimenti:

1°. — In un primo gruppo di prove fu infisso profondamente nei tessuti molli della pianta del piede di piccioni e di cavie una scheggia di legno sterile ed infettata poscia con il fungo.

Tale accorgimento fu suggerito dal fatto che frequentemente nella patologia spontanea corpi estranei, generalmente di natura vegetale, coadiuvano la penetrazione e l'attecchimento del micete nella produzione del micetoma e particolarmente di micetomi del piede. Si produsse infatti una tumefazione di tutta la parte e, dopo poco tempo, l'apertura all'esterno di bocche fistolose favorì l'eliminazione di materiale purulento, molto denso, contemporaneamente al corpo estraneo. Poichè nello spazio di un mese le lesioni tendevano verso una guarigione spontanea, sino alla completa estinzione dell'infezione furono sacrificati gli animali nei quali il processo patologico era ancora in corso.

L'esame dei tessuti molli prelevati dalla zampa ammalata mostrò dei grossi accumuli di granulociti posti tra i fascetti muscolari e che talora contenevano nel centro piccoli ammassi del fungo non vegetante.

E' evidente che per la riproduzione di un micetoma del piede quale si verifica nell'uomo occorrono delle condizioni intrinseche all'agente fungino ed all'ospite che sono certamente difficili da realizzare. Se si tiene presente che i micetomi del piede ed in particolare modo quelli da *Monosporium* sono certamente rari per non dire eccezionali non ostante l'ubiquità del fungo e la facilità con cui può venire a contatto con l'uomo in rapporto anche alle modalità di vita dei soggetti che sono esposti alla malattia, apparirà maggiormente evidente che perchè questa possa realizzarsi occorrono situazioni particolari. Una di queste è la penetrazionen nei tessuti in unione con il micete di corpi estranei (schegge di legno, reste di graminacee, spine di cactacee ecc.) ma non deve essere l'unica, dovendosi prospettare caso per caso qualche altro fattore che sfugge nella sua essenza.

Tutto ciò può giustificare il fallimento degli esperimenti da me condotti.

Ad analoghi risultati è giunto Bordonaro nel tentativo di riprodurre micetomi sperimentali con stipiti di *Glenospora*. Qualche risultato positivo è stato invece raggiunto da Nicolle e Pinoy inoculando nel piede del piccione la *Madurella Tozeuri* (Nicolle et Pinoy) Pinoy 1912.

2°. — In un secondo esperimento si praticarono inoculazioni sotto cute e nel peritoneo del coniglio che diedero risultati negativi.

3°. — In un terzo esperimento fu iniettato un lotto di conigli, una sola volta, nella vena marginale dell'orecchio, con due cm^3 di sospensione del micete in soluzione fisiologica. Alcuni animali furono sacrificati dopo una settimana dal trattamento, i rimanenti dopo due settimane. Nei primi alla necroscopia si rinvennero disseminati nel polmone piccoli nodi miliariformi e submiliari, biancastri.

L'indagine microscopica del tessuto polmonare mostrò che nel punto in cui si era fermato il piccolo embolo micosico esso era stato circondato da una barriera formata

quasi esclusivamente da leucociti granulosi. Successivamente nella parte centrale del nodulo si ha talora la proliferazione di grosse cellule istiocitarie con l'aspetto di cellule epitelioidi che possono anche generare voluminosi elementi a tipo sinciziale. Cellule epitelioidi si trovano inoltre entro gli alveoli, sia nell'immediata vicinanza dei noduli sia a distanza da essi ad integrare il quadro di un'alveolite produttiva.

Gli elementi fungini quivi contenuti sono scarsi e rappresentati da ammassi di materiale costituito da brevi filamenti miceliali con tendenza a disporsi talora a rosetta ma senza la formazione di clave.

Solo in un coniglio sacrificato una settimana dopo l'unica inoculazione, si potè sorprendere la formazione di qualche rara rosetta con la produzione di filamenti raggiati contenuti in piccoli granulomi.

I rimanenti animali, quelli cioè sacrificati dopo due settimane, non mostrarono nessuna lesione di particolare rilievo all'esame dei polmoni ed anche l'indagine di essi non dimostrò, salvo traccie minime, l'esistenza di fatti infiammatori in atto.

Questi esperimenti confermano il dato che il *Monosporium* (almeno il ceppo da noi usato) è scarsamente patogeno anche se introdotto a dosi elevate e disseminato negli organi interni (polmone) per via ematogena. Il quadro istologico nella sua evoluzione sino all' esaurimento mostra un'infiammazione che può riportarsi all'espressione reattiva dei tessuti di fronte alla carica fungina come di fronte ad un materiale inerte, cimentando esclusivamente i mezzi dell'immunità istogena naturale. I momenti salienti di tale reazione sono una leucocitosi iniziale, espressione in parte anche del disturbo di circolo che, sia pur minimo, il fungo provoca con l'arrestarsi nei precapillari polmonari.

A questa leucocitosi primitiva segue una reazione di carattere produttivo tipicamente istiocitaria che integra dei piccoli granulomi e delle alveoliti. Questa seconda reazione conduce alla totale eliminazione del micete che non trova il tempo ed il modo di adattarsi nel singolare ambiente. Solo raramente si ha l'accenno a vegetazioni animalizzate del fungo che tuttavia non conducono ad una sua attiva moltiplicazione e diffusione così da integrare una malattia specifica. Gli elementi fungini anche quando hanno raggiunto un certo adattamento vengono disgregati e distrutti prevalentemente dall'azione delle grosse cellule istiocitarie e dai sincizi plurinucleati entro i quali sono generalmente inglobati.

Riportato agli elementi fondamentali quindi, il modo di reazione dei tessutî polmonari del coniglio alla prima inoculazione del *Monosporium* è piuttosto semplice ed uniforme. Ciò sembra essere in parte in contrasto con quanto ha affermato Tarozzi a conclusione dei suoi esperimenti con lo stesso stipite. Egli vide che l'esito dell'inoculazione può presentare variabilità abbastanza estese da animale ad animale senza che si possa esattamente stabilire quali siano le condizioni di tale variabilità. Questa è integrata essenzialmente dall'intervenire di una reazione leucocitaria prevalente in qualche caso sul processo proliferativo granulomatoso e viceversa. Certamente a giustificare questi fatti ha importanza la dose di sospensione di cultura e a mio giudizio anche il complesso di disturbi di circolo che si provocano quando i frammenti del fungo si arrestano in sezioni troppo grandi di vasi.

Se noi eliminiamo questo secondo inconveniente e facciamo sì che il micete giunga a contatto più intimo con i tessuti parenchimali, vediamo mancare nella reazione primaria al fungo una gran parte dei fenomeni essudativi, emorragici e necrotici che sono indipendenti dalla malattia sperimentale specifica. E' probabile che esistano altri fattori capaci di creare differenze nell'evoluzione del processo morboso da animale ad animale; esse ci sfuggono. Ci sembra poco probabile tuttavia che una recettività individuale sia nei conigli

di tale entità da poter avere una influenza nella forma d'infiammazione provocata da un fungo così scarsamente patogeno e quasi certamente non tossico.

Secondo ancore le mie osservazioni con l'esaurirsi della malattia primaria si elimina totalmente il micete. Il complesso di queste mie osservazioni collima con quanto hanno precisato Radaeli, Pepere ed altri.

4°. — Un nuovo lotto di conigli venne trattato nella seguente maniera: gli animali furono inoculati nella vena marginale dell'orecchio una prima volta con 2 cm^3 di sospensione culturale. In seguito vennero praticate con la stessa modalità nuove inoculazioni ad intervalli di tempo variabili tra 15 a 25 giorni, con cariche fungine scarse, comunque molto più piccole della prima. Alcuni conigli subirono fino a sei inoculazioni. Gli animali vennero sacrificati a distanza variabile di tempo dalla prima inoculazione in modo da ottenere animali nei quali il numero delle inoculazioni ricevute e quindi della carica fungina totale fosse scalarmente crescente.

In quelli che ricevettero una maggior dose complessiva di fungo fu praticata l'intradermoreazione e la prova della deviazione del complemento.

In tutti questi conigli, che ricevettero cioè diverse inoculazioni ripetute nel tempo (compresi quelli inoculati solo due volte e sacrificati dopo una settimana dalla seconda inoculazione), si rinvenne disseminata, su tutto l'ambito del polmone, una fine granulia che pur essendo leggermente variabile da caso a caso per intensità ed estensione colpiva tuttavia di preferenza le aree sottopleuriche; granulia formata da numerosi piccoli punti miliariformi generalmente con centro jalino, semitrasparente e con alone periferico, più opaco, di colore bianco-giallastro.

Nei polmoni si rinvennero inoltre, quali secondarie lesioni concomitanti, disturbi di circolo specialmente sotto forma di stasi e di ingorgo iperemico, emorragie disseminate, enfisema marginale.

Negli altri organi non si rinvennero lesioni alcune riportabili all'infezione di *Monosporium*.

All'esame microscopico anzitutto vi è da rilevare che in ogni caso prevalgono i fenomeni produttivi su quelli essudativi. Infatti i processi infiammatori determinati dall'apporto del fungo si esprimono essenzialmente sotto due aspetti che integrano volta a volta ora il quadro di un *granuloma micosico* ora quello di un'*alveolite produttiva* giganto-cellulare in distretti più o meno estesi. Nel primo dei casi il fungo risiede nel centro del granuloma contornato da un alone di polimorfonucleati che possono essere direttamente a contatto con il micete o separati da una reazione costituita da grosse cellule epitelioidi. La proporzione tra la parte essudativa d'origine quasi certamente vascolare e quella proliferativa iperplastica non è sempre costante. Vi sono distretti ove la componente infiammatoria essudativa vascolare è certamente preponderante ed altri ove la reazione istogena a carattere produttivo prevale. Tuttavia, ad un esame comparativo tra i vari distretti colpiti, si può rilevare che in generale i fenomeni produttivi quantitativamente prevalgono.

Nel centro del granuloma volta a volta si osservano anche fenomeni distruttivi, necrotici a carico del tessuto ospite e di quello di reazione con produzione di abbondanti detriti nucleari. In taluni granulomi ottenuti in animali più volte inoculati i fenomeni regressivi e necrotici sono assai manifesti specialmente in confronto a quelli ottenuti in animali che subirono una sola inoculazione, nei quali anzi tali reazioni sono praticamente del tutto assenti anche là dove la presenza del fungo e la formazione di un granuloma stanno ad indicare una lesione specifica. La parte più esterna del granuloma è formata infine da fibroblasti, da linfociti e da grosse cellule epitelioidi. La reazione plasmacellulare

è scarsamente rappresentata e costituita da pochi elementi raggruppati a piccoli nidi alla periferia. Il quadro istologico è completato dalla presenza di cellule giganti che possono anche racchiudere il fungo che si presenta talora anche in forma raggiata. Altre volte il granuloma è costituito interamente da cellule epitelioidi contenenti nel centro il fungo.

Quest'ultimo aspetto non è di gran lunga dissimile dalla seconda lesione che domina il quadro microscopico e cioè l'*alveolite produttiva*. In vicinanza dei diversi granulomi od anche lontano da essi, singoli alveoli o gruppi di alveoli sono intieramente occupati da grossi elementi a protoplasma ampio e nucleo vescicoloso, chiaro, con aspetto di cellule epitelioidi e definibili perciò come istiociti modificati. Nei distretti ove la proliferazione cellulare non è molto abbondante ed i singoli elementi sono tra di loro distanziati, essi sono di forma tondeggiante ed in attività macrofagica (fagocitosi di detriti nucleari, di pigmento ematico ecc.). Nei punti invece ove tali elementi sono più stipati assumono una forma poligonale per reciproca pressione, occupando completamente il lume alveolare. Le cellule epitelioidi allora tendono a fondersi, specialmente attorno al micete, in grosse ed irregolari placche sinciziali, talora con numerosissimi nuclei aggruppati da un lato. Si rinvengono anche cellule giganti plurinucleate, tondeggianti, ben delimitate nel loro contorno con nuclei posti alla periferia.

Infine accanto a distretti polmonari molto alterati se ne trovano altri perfettamente integri o nei quali le lesioni sono da considerarsi secondarie. Per lo più tali lesioni sono rappresentate da enfisema e da disturbi di circolo sotto forma di ingorgo iperemico e di emorragie parenchimali. Negli animali vissuti più a lungo e nei cui polmoni le lesioni indotte dal fungo sono più marcate, i fenomeni rigenerativi da parte delle più fini diramazioni dell'albero bronchiale sono molto manifesti ed abbondanti, specialmente nelle zone al confine con i granulomi, sotto forma di tubi ramificati rivestiti da epitelio cubico.

Come è stato brevemente accennato nella descrizione istologica delle lesioni indotte dal *Monosporium* ripetutamente inoculato, quivi il fungo è largamente rappresentato in seno ai granulomi ed alla reazione istiocitaria e giganto-cellulare che integra il quadro dell'alveolite produttiva. A differenza dei precedenti esperimenti il micete si presenta quivi per la maggior parte nella forma animalizzata e con aspetti actinomicosimili.

Nelle sue manifestazioni più caratteristiche esso appare come piccole rosette di volume variabile e di forma tondeggiante od ovalare con un centro granuloso dal quale partono a corona raggiata filamenti che dopo essersi confusamente intrecciati tra di loro con andamento sinuoso finiscono a distanza più o meno grande dal centro.

Nella maggior parte le estremità libere dei filamenti, spesso settati, terminano in modo semplice ma in diverse maniere e cioè:

1°) assottigliandosi gradatamente a punta; 2°) con l'ultimo articolo foggiato a ferro di lancia; 3°) con l'apice smusso ed arrotondato: 4°) con un bottoncino apicale; 5°) con l'estremità rigonfiata e d'aspetto piriforme.

Meno frequentemente i filamenti radiali del fungo, prima di terminare in una delle maniere ora accennate, in corrispondenza dei setti, emettono delle brevi vegetazioni laterali coniche o piriformi con l'apice incurvato e rivolto verso l'estremità libera del filamento portante.

Il centro della rosetta fungina è granuloso e contiene piccole sferule (conidi) e monconi di filamento che mal si colorano.

Il micete è Gram-positivo (Met. Gram-Weigert). I filamenti della rosetta micosica si colorano uniformemente per tutta la loro estensione in turchino intenso; con la comune colorazione ematossilina eosina assumono intensamente il colore acido; analogamente con la tricromica di Cajal per cui i filamenti fungini si colorano vivamente in rosso La

colorazione con il metodo di Mann (bleu di metile eosina) non dimostra nessuna differenza tintoriale tra il filamento e le parti terminali di esso per cui il filamento stesso rimane colorato intensamente ed uniformemente dall'eosina.

Questo comportamento tintoriale dovrebbe servire a differenziare maggiormente la forma animalizzata del *Monosporium apiospermum* da quella degli actinomiceti. Le clave di questi ultimi infatti con il Mann si „mostrano costituite da una parte basofila (il filamento centrale che si ricollega con il micelio parassitario) e da una tunica avvolgente con carattere spiccatamente acidofilo" (Puntoni).

Secondo Puntoni la formazione della clava terminale e la sua affinità tintoriale sarebbe dovuta alla deposizione attorno agli agenti parassitari di una sostanza acidofila di natura e derivazione ancora ignota, comunque tendente al sequestro ed alla distruzione dell'agente stesso. La formazione della clava, secondo l'Autore, coinciderebbe con la morte del micete. Per tale forma di difesa viene infine proposto il termine di clamido- reazione.

Nulla di tutto ciò nelle formazioni fungine parassitarie di *Monosporium*: le formazioni irradiantesi dall'ammasso fungino centrale sono veri filamenti miceliali vivi, con settazioni e rudimenti di ramificazioni, ingrossamenti ipnosporei ecc. ecc. Pertanto l'attributo di „actinomicosimile" è derivato da una grossolana somiglianza delle vegetazioni animalizzate del *Monosporium* con le rosette clavate di specie di *Actinomyces*. Ci sembra che i mezzi di difesa delle cellule dell'ospite di fronte al fungo tendano a demolirlo, a lisizzarlo, disgregando la massa fungina parassitaria; non si verifica pertanto quella modalità di difesa che integra la cosidetta „clamido-reazione" di Puntoni, fenomeno che avverrebbe quando gli elementi dell'*Actinomyces* parassita sono ancora in vita e che conducono alla sua segregazione ed alla sua morte.

Gli animali che ricevettero il maggior numero di inoculazioni successive (sei) e quindi una maggior carica globale di materiale fungino furono saggiati con l'intradermoreazione a mezzo di un antigene specifico che veniva preparato nella seguente maniera.

Lo stesso materiale che serviva per le inoculazioni veniva finemente triturato in un mortaio d'agata con soluzione fisiologica sterile. La sospensione veniva portata a 70° per due ore per tre giorni successivi.

Dopo 24 ore circa, mentre i trattamenti intradermici di controllo con soluzione fisiologica rimanevano inerti, nel punto di inoculazione dell'antigene fungino si sviluppò una reazione con l'aspetto di un ponfo che durava ancora in seconda giornata. Un esame istologico praticato nel distretto di reazione mostrò una piccola raccolta di polimorfonucleati a sede intradermica. Con il sangue degli stessi conigli si fecero prove di deviazione del complemento.

La deviazione del complemento fu positiva con antigene fungino specifico mentre i controlli con antigene lipoideo colesterinico (R.W.) furono negativi o solo lievemente positivi.

La comparazione tra il quadro istopatologico delle lesioni provocate nel polmone del coniglio da una sola inoculazione di *Monosporium* con quelle provocate da più inoculazioni, ci mostra differenze quantitative nelle modalità di reazione ed anche, in parte, delle differenze qualitative.

Si è ottenuto, come reperto maggiormente interessante, un più intenso ed esteso adattamento del micete dimostrabile nelle sue forme animalizzate; si sono avuti sullo sfondo di granulomi e reazioni alveolitiche estese, reperti di disintegrazioni cellulari necrotiche le quali possono forse tradire, in unione con il dato soprastante, una modificata sensibilità istogena del tessuto polmonare atta a permettere un adattamento ed una maggiore sopravvivenza del micete.

Ciò lascerebbe supporre che vari pretrattamenti (od anche solo il primo trattamento) possano modificare in senso allergico la recettività del tessuto polmonare del coniglio, modificazione atta a favorire l'impianto del micete ed un suo maggiore sviluppo relativo quando questo venga di nuovo a contatto con i tessuti nella integrazione di una malattia specifica. Ho detto „maggiore sviluppo relativo" (sulla base di un più frequente reperto di rosette fungine) perchè, ciò non ostante, esso non giunge a prendere una netta prevalenza sui mezzi della difesa istogena così da creare una lesione progressiva, grave o fatale per l'ospite. Questo reagisce efficacemente; si può ritenere che dopo un brevissimo periodo di recettività acquisata sufficiente a permettere una più vasta animalizzazione del fungo (nei confronti di animali inoculati una sola volta) il particolare equilibrio antigene-anticorpo, che forse sta a base di questa modificata iniziale iperrecettività (allergia ipoergica), porta ad una ripresa dei poteri istogeni difensivi (prevalenza degli anticorpi, evoluzione in allergia iperergica della sensibilità dell'ospite); in tal modo le lesioni, pur avendo forse raggiunto un certo significato di specificità, vedono prevalere le reazioni istiocitarie produttive a significato benefico (non dissimili morfologicamente da quelle che intervengono nei focolai di prima inoculazione) sufficienti a segregare ed a distruggere il germe portando a guarigione il processo.

Queste argomentazioni sono basate su pochi dati di fatto perchè in realtà, salvo gli scarsi elementi sopra detti che sembrerebbero differenziare qualitativamente le due forme di reazione (quella alla prima ed unica inoculazione e quella alle successive ripetute inoculazioni), null'altro abbiamo che ci possa testimoniare delle modificazioni acquisite della recettività del polmone del coniglio al *Monosporium* e l'insorgenza di precisi stati immunitari. La positività della intradermoreazione è l'unico elemento importante sufficiente a dimostrarci che gli animali più volte inoculati sono diventati allergici di fronte alle sostanze attive del *Monosporium* e questo reperto conforta un poco le considerazioni sopra esposte a spiegazione della malattia da inoculazioni reiterate.

Una più precisa disamina dei fatti ci è ostacolata dalle conseguenze della tecnica seguita, quella cioè di procedere a diverse reinoculazioni nello stesso tessuto in modo che si possono essere sovrapposte le lesioni dei vari trattamenti con impedimento quindi alla valutazione precisa degli aspetti quantitativi e qualitativi della infiammazione provocata dalla carica che ha realizzato la malattia specifica. Sarebbe stato necessario procedere ad una sensibilizzazione per via sottocutanea (con una o più inoculazioni) e provocare infine la lesione polmonare dopo aver constatato che l'animale era generalmente allergico. Ma questa prova non è stata fatta dato che è mancata una sensibilizzazione negli animali trattati sottocute e (nei piccioni) alla pianta del piede.

Pur nella incertezza di alcuni dati e di alcune interpretazioni, nonostante la esiguità dei reperti e dei dati di fatto più probabili, non sembra essere azzardato il sostenere che:

1°) con pretrattamenti diversi l'animale inoculato diventa allergico di fronte alle sostanze proprie del *Monosporium*.

2°) che questo stato di allergia può influenzare reinoculazioni del micete inducendo una lesione differente da quella di prima inoculazione.

3°) che, pertanto, nella patogenesi delle monosporosi sperimentali (e forse quindi anche di quelle spontanee) l'insorgenza della malattia può essere influenzata da sensibilizzazioni specifiche determinate dai prodotti propri del micete.

Quali saranno le sostanze con le quali il fungo modifica la recettività dell'ospite? Il problema è connesso con quello delle sostanze ad azione aggressiva del fungo stesso. Il *Monosporium apiospermum* non sembra possedere tossine diffusibili, reperibili nelle brodo-culture; non abbiamo ancora notizie sulla possibile esistenza nelle strutture

fungine di endotossine specifiche (come è stato dimostrato per altri ifomiceti, come ad esempio chiaramente per uno stipite di *Aspergillus* da Henrici) ottenute con la spremitura degli apparati miceliari; è molto probabile che le sostanze attive del *Monosporium* siano delle endotossine poco o nulla specifiche riportabili a prodotti della disintegrazione delle varie parti del corpo fungino; molto probabilmente, anche dal *Monosporium*, come da molti altri miceti possono derivare dei polissacaridi simili a quelli batterici atti a sensibilizzare (comportandosi come allergeni) l'ospite e capaci di provocare pertanto delle modificazioni allergiche che, almeno nel nostro caso, si sono mostrate atte in un primo momento (iperrecettività, allergia ipoergica) a favorire l'animalizzazione del fungo e l'insorgenza della malattia, ed in secondo tempo (allergia iperergica) a orientare l'evoluzione del processo morboso verso la guarigione per la prevalenza delle capacità difensive istogene dei tessuti.

In questa situazione (come in molte altre create da infezioni fungine) l'immunità raggiunta dall'organismo del coniglio guarito, probabilmente capace di resistere sino ad un certo punto ad ulteriori trattamenti, è di natura strettamente allergica, perchè rappresentata da una maggiore capacità di reazione dei tessuti di fronte al fungo realizzata da situazioni allergiche iperergiche la cui estrema espressione è appunto rappresentata da una relativa resistenza (immunità allergica).

La infezione monosporosica nella classificazione delle micosi redatta sulla base di certe attività biologiche del micete produttore di allergeni, può inserirsi in quel gruppo che sta tra le forme indotte da specie assolutamente incapaci di provocare nell'ospite movimenti di sensibilizzazione e condizioni specifiche prodotte da allergeni (granulomatosi assolutamente circoscritte nelle quali è cimentato, di fronte al fungo, solo il corteggio dei mezzi della difesa naturale dell'ospite) e il gruppo delle micosi tipicamente allergizzanti (nelle quali cioè la patogenesi e tutto l'andamento della forma morbosa è sotto la chiara influenza di movimenti allergici di significato specifico). Il gruppo che accoglie la monosporosi (almeno quella sperimentale ma probabilmente anche quella spontanea dell'uomo) è costituito da forme morbose indotte da specie fungine provviste di allergeni i quali a loro volta sono scarsamente o nulla specifici; l'azione di questi allergeni sembra influenzare solo in minima parte, in ogni caso molto lentamente e con l'ausilio forse di altri fattori aspecifici (traumi, ecc.) la insorgenza della lesione, la patogenesi del processo fungino, mentre la malattia resta sempre circoscritta (salvo rare eccezioni) con limitate modificazioni generale dell'ospite, con movimenti allergici ed umorali scarsamente o nulla specifici sufficienti solo a rivelare la presenza nell'organismo di antigeni fungini. Il gruppo di micosi di cui si parla è quello generalmente provocato da miceti parassiti patogeni occasionali, funghi di origine ambientale saprositaria, per l'animalizzazione dei quali è necessario l'intervento di un gruppo di fattori intrinseci ed estrinseci al germe ed all'ospite e le cui attività biologiche (anche allo stato parassitario e quindi come produttori di allergeni) sono molto limitate in quanto legate ad una vita morfologica del fungo stesso degradata e faticosa perchè evolventesi in un ambiente scarsamente favorevole quale la compagine dei tessuti animali viventi.

Noi non abbiamo molte notizie circa i fenomeni umorali, allergici, immunitari che si svolgono nei soggetti umani portatori di micetomi da *Monosporium apiospermum*; la cognizione che si tratta generalmente di malattie circoscritte, con scarsa o nulla partecipazione generale dell'organismo, che l'amputazione della parte malata esclude totalmente l'infezione ed i pochi dati incerti su movimenti sierologici, ci fanno pensare che la infezione spontanea non possa differire nelle linee generali da quella provocata sperimentalmente. Si deve notare solo che nei casi sinora illustrati nella letteratura micopatologica,

l'amputazione della zona micetomatosa è sempre stata consigliata dal rilievo che, pur non estendendosi il processo, questo non tendeva a guarigione, portando anzi ad una progressiva distruzione della parte, compreso lo scheletro osseo. In questa progressione patologica maligna le lesioni spontanee dell'uomo differiscono dalle lesioni sperimentali degli animali tendenti costantemente alla guarigione spontanea. Dobbiamo tuttavia convenire che delle infezioni spontanee dell'uomo giungono alla nostra osservazione ed al nostro studio solo i casi nei quali per un complesso di fattori difficilmente indagabili la malattia ha un decorso progressivo e maligno; ci sfuggono certamente tutti gli altri casi nei quali il *Monosporium*, molto frequente nell'ambiente esterno, ubiquitario in quasi tutte le parti del mondo, penetra nei tessuti animali anche coadiuvato da fattori traumatici, in genere meccanici, ma non si animalizza o, se il fenomeno avviene, induce granulomatosi limitata e certamente evolvente a guarigione. Non è improbabile che tentativi reiterati, cimentando vari accorgimenti coadiuvanti, possano portare anche negli animali a casi di lesioni gravi se pure circoscritte paragonabili a quelle dell'uomo. La scarsa letteratura su infezioni sperimentali micosiche con stipiti di specie fungine del gruppo biologico dei *Monosporium* (*Glenospora*, *Madurella*, ecc.) ci fornisce qualche esempio di lesioni sperimentali giustificanti le nostre asserzioni.

Conclusioni.

1°) Il *Monosporium* inoculato una sola volta, anche ad alta dose ed endovena (coniglio), provoca una reazione istogena che è rappresentata esclusivamente dai poteri della difesa naturale. Non si sviluppa quindi una malattia nel senso stretto della parola, in ogni caso mai una malattia specifica. Negativi pertanto sono riusciti i tentativi di ottenere con una sola inoculazione una granulomatosi polmonare o sottocutanea nel coniglio e il micetoma monosporosico nel piede del piccione anche con l'aiuto di corpi estranei contemporaneamente inoculati.

2°) Reinoculazioni ripetute endovena in conigli con piccole o piccolissime dosi hanno provocato nei polmoni degli animali delle lesioni evolutive che, pur con il quadro prevalente di granulomatosi iperplastiche (microgranulomi giganto-cellulari, alveoliti produttive) sembrano integrare una vera malattia specifica. La persistenza del fungo nella sua forma animalizzata (druse actinomicosimili), modificazioni umorali ed istogene generali (deviazione del complemento ed intradermoreazioni positive con l'antigene specifico) testimoniano della relativa specificità della malattia; ciò avviene probabilmente in seguito ad una sensibilizzazione (iperrecettivizzazione) quasi certamente provocata dalle ripetute successive inoculazioni che hanno indotto particolari equilibri allergici. Questi ultimi pur avendo avuto nel corso della sensibilizzazione un orientamento ipoergico che ha permesso l'insorgenza della malattia, nella successiva evoluzione della stessa (granulomatosi iperplastica, quindi con orientamento morfologico verso un'efficace e benefica difesa) hanno modificato il detto loro primitivo orientamento per assumere quello di un'allergia iperergica che tende alla risoluzione spontanea della malattia specifica stessa.

Ciò probabilmente in rapporto con la natura intrinseca dell'antigene, il *Monosporium*, micete scarsamente patogeno.

3°) I reperti sperimentali citati nel comma secondo possono giustificare in parte i dati della patologia spontanea dell'uomo.

La patogenesi dei pochi casi di micetomi monosporosici nonostante l'ubiquitarietà e quindi la facile infettabilità di determinati individui, soprattutto in certe regioni anche in rapporto alle modalità di vita di questi, deve basarsi su particolari equilibri (tra il fungo ed i tessuti ospiti) difficili a realizzarsi, in ogni modo portanti ad una malattia

circoscritta con possibili manifestazioni allergiche generali, il tutto molto probabilmente connesso con la natura antigene del micete.

4°) Il fungo, nella sua forma animalizzata nei tessuti divenuti recettivi dell'ospite, ha un aspetto che grossolanamente ricorda quello delle druse actinomicosiche; ne differisce sostanzialmente in quanto le formazioni raggiate periferiche non sono elementi claviformi di sostanza acidofila più o meno appartenenti alla formazione fungina parassitaria (od ai prodotti reattivi del tessuto ospite, clamido-reazione del Puntoni) ma sono sicure ife miceliche (quasi certamente micelio vegetativo ,conidiofori) semplici o ramificate, morfologicamente modificate dalla singolare situazione ambientale ed originate da germinazioni di frammenti miceliali artificialmente introdotti con la sospensione fungina, da clamidospore, forse più raramente da conidi. Pertanto il rilievo morfologico preciso delle vegetazioni animalizzate del *Monosporium* permette una netta differenziazione dalle druse actinomicotiche.

Riassunto:

L'A. inocula il *Monosporium apiospermum* Saccardo (ceppo Tarozzi) in conigli, cavie e piccioni allo scopo di riprodurre sperimentalmente il micetoma monosporosico e di studiare l'infiammazione specifica. I tentativi di riprodurre nella zampa del piccione il micetoma monosporosico hanno avuto esito negativo. Nei conigli sono state studiate le modalità dell'infezione primaria e di quelle provocate con reinoculazioni in animali precedentemente preparati. L'A. ha messo in evidenza delle modificazioni umorali ed allergiche negli animali più volte trattati; al lume di questi reperti cerca di chiarire i meccanismi patogenetici della malattia sperimentale e di quella umana. Fa, infine, alcune considerazioni sulla forma parassitaria del *Monosporium apiospermium.*

Zusammenfassung:

Verfasser impfo das *Monosporium apiospermium* Saccardo (stamm Tarozzi) Kaninchen, Meerschweinchen und Tauben zu dem Zwecke ein, das monosporosiche Mycetom experimentell zu erzeugen und die spezifische Entzündung zu studieren. Die Versuche, das monosporosische Mycetom am Taubenfuss hervorzurufen haben ein negatives Ergebnis gezeitigt. Bei den Kaninchen wurden die Modalitäten der primären und der mittels Wiedereinimpfung bei vorbehandelten Tieren hervorgerufenen Entzündungen untersucht. Verfasser konnte bei den mehrmals behandelten Tieren humorale und allergische Veränderungen zum Vorschein bringen; im Lichte dieser Befunde versucht er, die pathogenetischen Mechanismen der experimentellen und menschlichen Erkrankung zu klären. Schliesslich stellt Verfasser einige Betrachtungen über die parasitäre Form des *Monosporium apiospermum* an.

Summary:

The author injects the *Monosporium apiospermum* Saccardo (Tarozzi strain) into rabbits, guinea-pigs and pigeons in order to reproduce the monosporic mycetoma experimentally and to study specific inflammation. The attempts of reproducing the monosporic mycetoma in the pigeon's foot had a negative result. The modalities of primary infection and of those caused by reinoculation in animals previously prepared, have been studied in rabbits. The Author pointed out some humoral and allergical modifications in animals which had been treated many times; availing himself of these findings he tries to explain the pathogenic mechanism of the experimental and human disease. Finally he makes some consideration on the parasitical form of the *Monosporium apiospermum.*

Bibliografia:

Anderson C., Arch. Inst. Pasteur de Tunis, **14**, 90, (1925). — Bolognesi G., Pathologica, (350), 374, (1923). — Bordonaro F., Riv. di Patol. Sper., **21**, (19), 289, (1938). — Brumpt E., Précis de parasit. Masson, Paris, (1936). — Da Fonseca filho O. e Arêa Leao.,

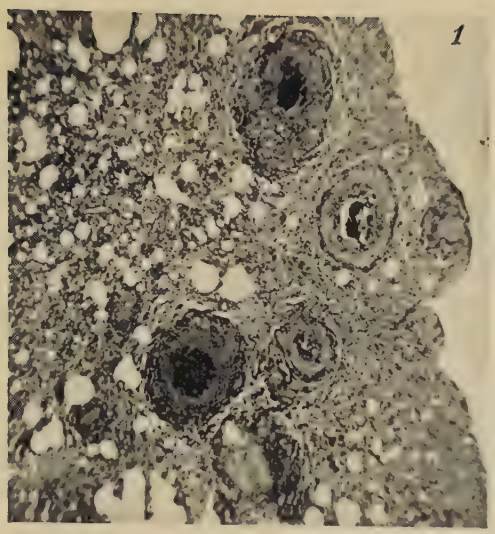


Fig. 1.

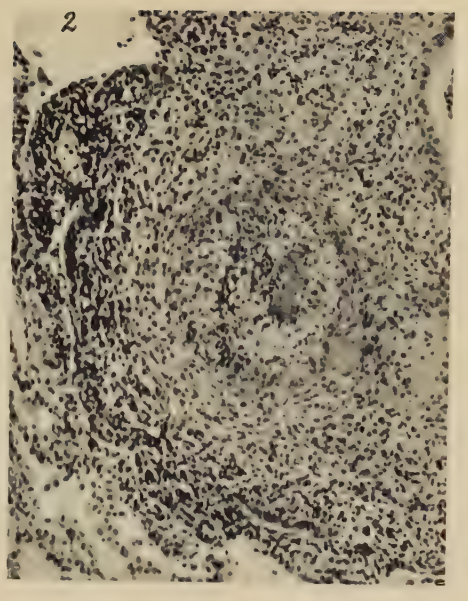


Fig. 2.

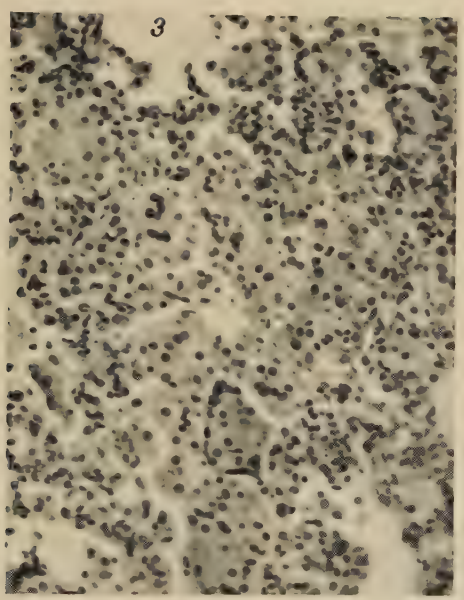


Fig. 3.

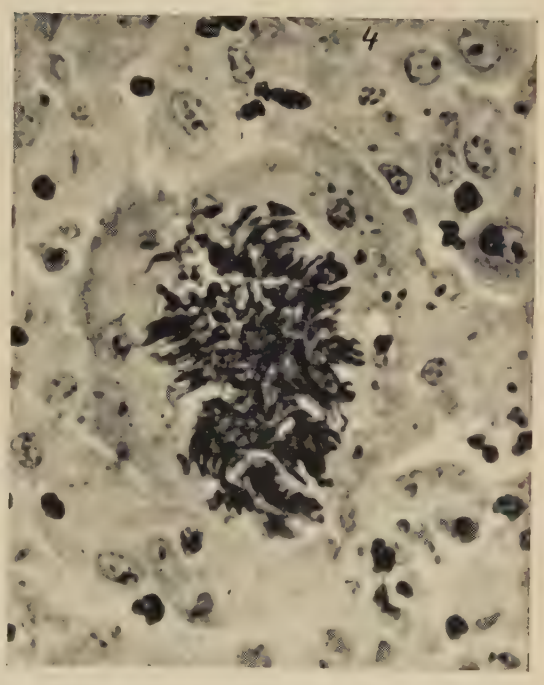


Fig. 4.

Fig. 1. Aspetto microscopico del polmone di un coniglio che ha ricevuto cinque trattamenti di *Monosporium apiospermum* per via endovenosa (vena marginale dell'orecchio) (Micr. Univer-Reichert, Obb. 3).

Fig. 2. Un tipico granuloma da *Monosporium apiospermum* nel polmone del coniglio (Idem, Obb. 3, Planocular 8 ×).

Fig. 3. Zona di alveolite produttiva monosporosica nel polmone del coniglio (Idem, Obb. 5, planocular 8 ×).

Fig. 4. L'aspetto di *Monosporium apiospermum* nella sua forma animalizzata entro le cellule istiocitarie della alveolite monosporosica del polmone del coniglio (Idem, Obb. 8, planocular 10 ×).

Bol. Inst. Brasileiro Sci. **3**, (2), 24, (1927); Scienza Med., **5**, (9), (1927); Compt. rend. Soc. de Biol., **97**, 1347, (1927). — Delamare e Gatti, Compt. rend. Acad. Sci., **188**, 1264, (1929); Compt. rend. Soc. de Biol., **104**, 689, (1930). — Gay a. Bigelow, Amer. Journ. of Path., **6**, 325, (1930). — Gammel John A. a. Alan R. Moritz, Arch. Derm. Syphil., **27**, 100—106, (1933). — Gammel I.A., Arch. of Surgery, **26**, 295, (1933). — Jones A. Alden, Journ. Am. Med. Ass., **96**, 256, (1931). — Linhares D., Sobre un caso de clinica cirurgica (mycetoma podal.). These de Rio de Janeiro (1917). — De Magalhaes P., Ann. do policl. general do Rio de Janeiro, no. 3, Dic. (1916). — Montpellier e Guillon, Bull. Soc. Path. Exot., **14**, 285, (1921); Bull. Soc. Path. Exot., **17**, 755, (1924). — Nicolle et Pinoy E., Bull. Soc. Path. Exot., **1**, 95, (1908). — Pepere A., Lo Sperimentale, **67**, 213, (1913); Lo Sperimentale, **68**, 531, (1914). — Pinoy E., Compt. rend. Acad. Sci., **143**, 1157, (1906). — Radaeli F., Giorn. Ital. Mal. ven. e pelle, **52**, 109, (1911); Lo Sperimentale, **65**, 101, (1911); Lo Sperimentale, **65**, 383, (1911); Lo Sperimentale, **68**, 286, (1914). — Sh[illegible]v a. MacGregor, The Canad. Med. Ass. Journ., **33**, 23, (1935). — Tarozzi G., Arch. Scien. Med., **33**, 551, (1909); Atti Soc. Pathol., **8**, 217, (1913); Lo Sperimentale, **67**, (1913); Lo Sperimentale, **68**, 255, (1914); Tarozzi G. e Barbanti S., Actinomicosi e Monosporosi. Osservazioni e ricerche sperimentali. Mem. R. Acc. Sc. Lett. ed Arti Modena, **12**, (1915); Mem. R. Acc. Sc. Istit. Bologna, (1935—36). — Zaffiro A., Giorn. Ital. Med. Milit., **86**, 636, (1938).

Pompholyx (Epidermophytosis, Dermatophytosis, Ringworm of the feet, infectious eczematoid dermatitis or ringworm, dyshidrosis)

A statistical contribution to the solution of the pending problems

by

T. Benedek, M.D.

with the collaboration of

I. Lewe, M.D., H. Price, M.D., A. Koransky, M.D.,
and with the technical assistance of
Flora van Horn, Lieut. S.A.

(From the Salvation Army Free Dispensary, Medical Director: Alfons Bacon, M.D.; Dermatological Service: T. Benedek, M.D., and from the Laboratory for Mycological Research, Department of Dermatology, Service: A. W. Stillians, M.D., Northwestern University Medical School, Chicago, Illinois)

(8.IV.1941.)

„Pompholyx", the oldest descriptive term, connoting originally a vesicular eruption of the palms, was created by Jonathan Hutchinson. He observed this condition and detached it from any other dermatoses as far back as 1864 [1]).

In January 1873, Tilbury Fox published a paper „On dysidrosis" (sic!) describing a vesicular eruption of the palms, ascribing the trouble to the dysfunction of the sweat glands [2]).

Even though according to the date of publication the priority of the description of „vesicular eruption of the palms" would go to Tilbury Fox we have no doubt that

---

[1]) This case was „portraid in 1864 as a remarkable example of the disease, and since than I have used it in public repeatedly for lectures, and described all the features of the malady which it illustrates", J. Hutchinson, The Lancet, Vol. 1 : 618—619, April 22, 1876.

J. Hutchinson published this case, however, first in 1876. Cheiro-Pompholyx. Illustrations of Clinical Surgery. Vol. 1, pp. 49, London, 1876.

Due to a controversy as to the priority of observation between J. Hutchinson and Tilbury Fox, Hutchinson published the notes of a lecture delivered at the London Hospital in 1871. It was published in The Lancet, Vol. 1: 630, April 29, 1876, „Cheiro-pompholyx; notes of a clinical lecture on a recurrent bullous eruption of the hands".

[2]) J. Hutchinson promptly objected the term chosen by T. Fox. „I do not adopt the hypothesis, and much prefer a name which recognizes clinical peculiarities, *but does not imply any anatomical speculation*". (Italics from B.) l.c. p. 619.

In quite the same sense Fred D. Weidman (l.c.) expressed his disapprovement concerning the term „epidermophytosis". We quote: „But whatever the original reasons may have been for the disignation „epidermophytosis", there remains today an inconsistency between this clinical designation and preoccupied botanic one; my personal feeling is that the term should be relinquished in favor of some other". (p. 4).

Weidman refers to one of the most extreme illustrations of inconsistency, at least as based on these principles, in the title of Dubreuilh and Joulia's article, „A New Form of Epidermophyton Infection due to a Yeast". (Dubreuilh and Joulia: Ann. de dermat. et syph. 6: 145, 1922).

J. Hutchinson's description and picture of it was publicly known to the profession since 1864.

Tilbury Fox error connecting this vesicular eruption with the dysfunction of the sweat glands was, however, so basic that there is no valid reason to perpetuate it.

While J. Hutchinson refused to accept the term „dyshidrosis" (in correct spelling) on the clinical basis, A. R. Robinson, an early American histopathologist, refuted it as nonsensical, in one of the finest histological analyses of the subject.

Due to the fact that it was early recognized by Hutchinson, himself, that the same vesicular eruption occurs also on the feet (he called it „podo-pompholyx"), Robinson suggested to use (quite logically) only one general term „pompholyx". [1])

The term „dyshidrosis" is, however, still and almost exclusively used by the French in describing the condition [2]).

After the first fierce battle on the topic between Hutchinson and Tilbury Fox and their respective followers and after an early flood of publications of clinical and histological contents, the interest very soon subsided and the question as to the etiology and pathogenesis of this condition remained unsolved.

The confusion became, however, even greater, when about the turn of the century the condition was again confounded with eczema. This affection of the hands and feet has been referred to particularly in the German literature as „dyshidrotic eczema" for decades.

---

[1]) The Greek word „Pompholyx" means bubble, blister, connoting the most conspicuous primary lesion of this eruption, the deep seated sago-grain-like vesicle in the epidermis. Benedek revived and reintroduced this term in his publications on the subject, for reasons already discussed.

The word pompholyx is in itself just as meaningless as the word „syphilis" introduced by Fracastoro in his poem and derived from the name of its hero „Syphilus". We know today that syphilis is a spirochetosis. Similarly Benedek carried forth in a series of publications the evidences that „pompholyx", a vesicular, recurrent eruption of the palms and soles, in the sense of J. Hutchinson and A. R. Robinson, is one of the projections of a permanent endoparasitism, a blood born endogenous bacillary affair, and not an exogenous fungous disease.

[2]) Unfortunately S. W. Becker and M. E. Obermayer preserved the term „dyshidrosis", despite the fact that they well recognized its being an „obvious misnomer". (S. W. Becker and M. E. Obermayer, Modern Dermatology and Syphilology, T. B. Lippincott Co., Philadelphia, 1940, p. 187).

Another popular American Text, that of G. C. Andrews', uses the term „pompholyx" but in a highly restricted sense. Andrews reserves this term „to those typical eruptions which have small deep-seated vesicles, usually on the palms, soles and interdigits, accompanied by itching or burning, and excessive perspiration, in which careful examination fails to reveal fungi or external chemical cause". (G. C. Andrews, Disease of the Skin, 2nd Ed., W. B. Saunders Co, Philadelphia, 1938, p. 776).

Becker and Obermayer seem to deduct the reason of their using the term „dyshidrosis" introduced by Tilbury Fox with reference to another error of this author. T. Fox in his original description of the disease had mentioned the fact that patients with the eruption were „worrisome and dyspeptic". Becker and Obermayer accept this etiology as „in accordance with a nervous exhaustion origin for this dermatosis". In their experience they have never been able to prove a relationship with fungus infection, but „they have uniformly found signs and symptoms of neurocirculatory instability and exhaustion".

We can not enter here a further discussion of the fallacies of the statements of Andrews, Becker and Obermayer. They are without any foundation as Benedek showed already at the International Dermatological Congress in 1935, in a discussion to Andrews' paper. (Deliberat. Congr. Dermatolog. Internat. IX., Budapest, 1935, Vol. II: 627).

A new chapter in the confusion on this question started with the publication of Marie Kaufmann-Wolf who discovered fungal elements in the roof of blisters of the lesions of this recurring vesicular eruption on the sole. After her publication, a flood of contributions set in describing the same fungal elements in situ and in culture. This finding seemed to settle once more the question of etiology and pathogenesis of this harassing problem. Instead of the „*nervous system*" as the general cause of the affliction (J. Hutchinson and Contemporaries) [1]) the *Fungi* entered the scene. Misinterpretations and generalization of often superficial observations; deductions from false experiments assuming the fulfillment of one of the basic postulates of R. Koch; false conclusions from clinical, statistical, mycological and experimental observations made out of Hutchinson's and Robinson's pompholyx a fungus disease. The triumph of this delusion almost three decades old.

Despite the „eye-pening" fact that fungal elements could be easily detected, at least, in many of the roofs of the blisters from toes and soles, much less from identical eruptions from the palms, warning voices were sounded from the beginning, calling attention to the fact that a great many of the roofs of blisters on toes and soles show no fungal elements microscopically or culturally.

Fred D. Weidman discussing in his comprehensive paper (p. 11), the probability of yeast, bacteria and fungi as etiologic agents in the condition in question made the following statement which we quote literally: „The ‚bacteria versus fungus' question must force itself on dermatologists in those numerous cases of toe ringworm in which it has been impossible to demonstrate fungi either microscopically or culturally. Some of these cases, it is true, are solved after repeated attempts at identifying fungus, *but even after this there is still a residue of „fungus negative"*.

The clean cut warnings of Weidman in 1927, similar conclusions of J. G. Hopkins in 1938, keen observers and medical mycologists of world renown, could not stem the impact of the tide of fungal theory.

Benedek showed from his first publications on the subject that in clinically identical vesicles, the roof of one may reveal fungi, while its twin yield none, by direct examination or culture. Later on the same author brought forth evidences on the bases of mycological bacteriological investigations, furthermore on the ground of investigations of the circulating blood and of the histological analysis of the primary lesion on palms and soles that showed that the fungal theory of the etiology and pathogenesis of pompholyx *as an exogenous bacterial, yeast or fungous infection is a complete error built up on a long series of fallacies.*

Among these fallacies the first place is taken by statistical studies which we shall now examine critically.

Review of the literature

Hulsey and Jordan examined 100 volunteers. Clinically 67 were found fungus positive, 23 negative and 10 questionable. Some of the latter were found positive and some negative for fungus on microscopical examination of scrapings. Fungi were found in scrapings 49 times (63%), no fungi could be detected in scrapings 28 times (37%). The cultural result was in 49 cases among those examined positive 5 times (10%) negative

[1]) It is strange to observe how old ideas return in the course of the history of medical research. J. Hutchinson and contemporaries put the „general cause" of pompholyx into the central nervous system in 1864; „Neurocirculatory instability and exhaustion" are the general cause for Becker and Obermayer in 1938.

44 times (90%). The material was furnished by one hundred University men mostly medical students, living on the campus of the University of Pennsylvania, but coming from various parts of the country.

Strickler and Friedman studied a series of 1,073 patients, over $2\frac{1}{2}$ years of age, seen consecutively in the dispensary during a period of exactly one year. Symptomatic ringworm (with clinical lesions present) of the feet occurred in 50, or 4.7% of these patients. Of this number, the first microscopic examination for fungus gave positive results in 46 ,or 92 per cent.

A series of 755 cases were studied clinically for the presence of asymptomatic ringworm of the feet. Of this number: (*a*) a total of 598, or 79.2 per cent, had lesions clinically suggestive of ringworm of the feet (i.e. they were clinically positive) and (*b*) a total of 157 or 20.8 per cent, had no apparent lesions of the feet or toes (i.e. they were clinically negative).

A total of 1,023 asymptomatic cases were studied microscopically for the presence of absence of ringworm fungi. Of this number, 529, or 51.7 per cent, were positive and 494, or 48.3 per cent, were negative for fungus.

Of the 157 clinically negative asymptomatic cases that also were studied microscopically ,it was found that 64, or 40.8 per cent, were positive and 93 or 59.2 per cent, were negative for fungus.

Strickler and Friedman did not carry out systematic cultural examination in their microscopically fungus-positive cases. We have to stress this point because the bases of evaluation of the presence or absence of fungi are divergent in the literature. Some authors base their judgment only on microscopical findings, others on cultural grounds, and a third group takes both microscopical and cultural results in account in their statistical evaluation concerning the presence or absence of fungal elements in skin scrapings in pompholix.

Legge, Bonar and Templeton investigated the fungus situation at the University of California, during the fall semester of 1928, when a compulsory physical examination was conducted for all freshman entrants. It was found, on carefully searching and examining the toes of 3100 freshmen, that 52.3 per cent of the men and 15.3 per cent of the women were infected with ringworm of the feet. Of the cases which were clinically diagnosed as ringworm, 90 per cent were proved microscopically by finding organisms in tissue scrapings, and in about 5 or 6 per cent cultures were grown in Sabouraud's and other mediums.

Bonar found that cultures of fungi, when placed on wool and silk, will grow and multiply. *Scrapings from floors, mats and walks when planted in Sabouraud's and other mediums produced large growths of various non-pathogenic fungi, but no trichophytons could be isolated.*

Several years later, John W. Williams took up similar investigations. He attempted to find out whether dermatophytes were spread through gymnasiums and swimming pools. Approximately 1500 cultures did not show a diagnosable etiologic organism.

In a follow-up investigation, Legge, Bonar and Templeton made a survey at the terminal period of the spring semester of 1000 men and 997 women who had been engaged for two semesters in physical education and who had entree to the showers, swinning pools and apparatus. It was determined that 78.3 per cent of the men students and 17.3 per cent of the women students had clinical manifestations of ringworm of the feet.

G. Cremer investigated twenty members of the personnel of a swimming pool in Amsterdam. Four of them did not reveal any pathologic change while 16 showed some

kind of clinical lesions: redness, scaling, maceration, fissures between the toes. Three of the persons did not reveal any fungal elements in scrapings under the microscope. Nine persons revealed „mosaic fungi" on microscopical examination, not yielding any kind of pathogenic fungi on culture. Finally in four cases, long mycelia were found, three yielding *Epidermophyton* Kaufmann-Wolff. In this first experiment, a „pathogenic" fungus was found in 18.7%, with other words *despite positive clinical signs of an „epidermophytosis" in 81.3% of the cases no pathogenic fungi could be detected.*

In a second series the attending personnel of several other swimming pools was investigated, altogether 160 persons, in which group 30 have had no clinical signs of „epidermophytosis". Out of 130 cases examined *microscopically and culturally*, the „mosaic fungus" was found in 101 cases. The culture yielded the *Epidermophyton* Kaufmann-Wolff in 10 instances (7.6%).

In other words *in spite of positive clinical signs of an „epidermophytosis", in 92.4% of the cases, no pathogenic fungi could be detected culturally.*

Finally, Cremer investigated 50 medical students picked at random. Out of these, 42 showed clinical signs of „epidermophytosis" between the toes. In seven cases typical mycelia, in 31 cases only the „mosaic fungi" were found while four did not show anything. Six out of the seven cases yielding fungal elements microscopically gave a growth of *Epidermophyton* Kaufmann-Wolff (14%). Here again we face the same amazing result of the microscopical and cultural examination: *despite the presence of all clinical earmarks of an „epidermophytosis" in 86% of the cases no pathogenic fungi could be detected.*

G. C. Andrews and F. W. Birkman investigated the incidence of fungus infections of the feet among students of a school in New York City. Their report includes clinical findings in a series of 520 public school boys between the ages of 15 and 20 years, and cultural studies of an additional group of 50 boys in the same school.

They found in 520 cases 65 or 12.5% showing by culture signs of fungus disease. Of the 50 boys examined by culture, 44 were clinically negative; the remaining 6 were clinically positive. In 2 cases they obtained a growth of *Tr. gypseum*, in two monilias, and in two cryptococci were found.

C. S. Butler, T. E. Houghton, G. F. Cooper found 16 cases having active lesions among 500 persons included in the survey, or 3.2%.

Of the 16 cases found, the mold was demonstrated in the roof of vesicles or scales in 11 cases, the highest per cent being among the marines, of whom five had vesicles present, and the fungus was found microscopically in the dome of the vesicle in all five cases. Of the total of 16 cases, the percentage of positives by microscopical examination was 68. The authors did not report the result of cultural examination.

P. K. Fraser carried out investigations on board H. M. Ships of war for five years among officers and men of the Royal Navy, Royal Marines, and Merchant Navy. These individuals live under much the same conditions as the undergraduate body in any university. The common bathroom and washplace is an established institution and there is considerable congestion in changing and drying rooms. Apart from sprinters and distance runners, little attention is paid to foot hygiene, and bathers frequently walk on a soiled bath floor before drying. Under such conditions it would appear that a universal pedal infection were inevitable. However, in H. M. S. Hood in 1934 with an average complement of 1120 individuals there were only 18 cases of „mycotic infections". During a next survey in the following year on the same men-of-war from an enlarged average complement of 1285, only 25 cases of „tinea" could be found.

A case was regarded as clinically positive only if there was present *a definite vesicular lesion on the foot.*

The engineers, working under conditions of heat and moisture with frequent washing in crowded bath spaces, all of which would seem ideal for fungus propagation, revealed a positive rate lower than that of any other branch in the series.

On one series 428 cases were examined. Clinically positive were 71 (16.6%), microscopically 33 (7.7%). Thus in this series though small, 92.3% of the clinically positive cases did not show microscopically any fungi.

In a second series 622 cases were investigated. 319 (51.3%) individuals were found with pedal lesions, among them microscopically positive 33 (5.3%). Within the clinically positive cases (319) the microscopically positive cases (33) made 10.3% and here also 89.7% of the clinically florid cases did not show any kind of fungi.

One of the finest and mos tdetailed, best analyzed studies on the topic, came from Fred D. Weidman's Laboratory. The investigation was carried out by Gilman, Spring and Rea. In a survey conducted on representative groups of men and women students at the University of Pennsylvania, the clinical incidence of ringworm of the toes was found to be 57 per cent for the women students, and 60 per cent for the men students. The occurrence of positive cultural confirmation in the group of men (12%), was more than twice that found by Hulsey and Jordan (5%) in their original survey (1925) at this University.

The contribution of these authors seems to us so important that we can not be satisfied with a somewhat summary reference to their work but we have to enter a further analysis of their statistical results.

Microscopically, scrapings were examined in 10 per cent potassium hydroxide. The most frequent fungal element was the so-called „mosaic" type, which represented 68 per cent of the total positive examinations, (147 out of 215 „microscopic positive" cases) among 500 students of men's gymnasium classes.

We do not want to enter here a long discussion about the „mosaic fungus". We feel, however, that a few remarks are so pertinent to the subject we simply can not omit it.

First one is surprised by the high percentage of „mosaic fungus" found, 68% in the men's group among 215 „microscopically positive" cases and even 90% among the 106 „microscopically positive" cases among women of the swimming classes. „Mosaic fungus" yielded 21 (14%) positive cultures in the former groups and 7 (7%) positive cultures in the latter group.

G. Cremer using the potassium hydroxide technic for microscopical investigation in his material found in one group of 42 students with positive clinical symptoms 73.8% „mosaic fungus". In more than 100 cases showing „mosaic fungus" in the microscopic preparation, he attained in but one case an *Epidermophyton*, otherwise only cocci, yeasts, *Penicillum*, *Aspergillus*, etc.

F. Griff and M. U. Itkin found the mosaic fungus in an exorbitant percentage (87.7%) in their material using the potassium hydroxide technic. Out of these cases only 27 (30%) yielded a fungus, with other words, *again 70% of the clinically positive cases showed no pathogenic fungi.*

Benedek [1]) found repeatedly the mosaic fungus in potassium hydroxide mounts, but in comparison with the authors (Gilman, Spring and Rea; Cremer; Griff and Itkin) in much lower percentage. He never could, however, find mosaic fungi in mounts prepared with chlorallactophenol. The only way in which these peculiar structures showed up was in the potassium hydrate technic in connection with gentle heating. Benedek considers

[1]) Unpublished research.

these structures as „withered", dryed up forms of fungal elements pertaining to any kind of hyphomycetes. Not only the microscopical picture in potassium hydrate mount, but the fact that positive cultures of epidermophyton and common molds can and could be obtained warrants this standpoint.

Benedek is in this respect in full agreement with Griff and Itkin, MacKee and Lewis, Weidman (l.c.), Botman, and others. Weidman succeeded in isolating the mosaic fungus. Botman (quoted by Cremer) used the micromanipulator in isolating it.

The opinion of Bruhns and Alexander who considered the mosaic fungus as a mixture of air and potassium hydroxide filling the intracellular spaces of epithelial cells, as well as the standpoint of Becker and Ritchie who assumed a hypothetical product of the inflammatory process of the skin filling in the interepithelial spaces, are without any foundation [1]). These opinions are erroneous and can be easily discounted for with the remark that fungal elements living, withered or dried lying on epithelial structures never follow the cell borders, but cross them in various directions, as the „mosaic fungus" always does.

Returning to our starting point, we found that Gilman, Spring and Rea found 68% (147 out of 215 „microscopic positive" cases) mosaic fungi in scrapings of men's gymnasium classes yielding 21 or 14% positive cultures. In the women's swimming classes, mosaic fungi were seen in 90% (106 positive cases) of the scrapings with 7 or 7% positive cultures.

„Mosaic fungi" were found in both groups in large number (68% in males, 90% in females). Thus the microscopic examination of scrapings in the clinically positive men showed 86%, among the women 72% microscopic positive „fungi", yielding, however, 89% negative cultures in men and 80% negative cultures in women.

We want to emphasize that all the cases showing „mosaic fungi" were clinically positive cases of „epidermophytosis", and *they were clinically active despite the presence of withered or even dead fungus material in the scrapings.*

We see thus that in a total of 297 clinically positive cases of the men's class with 297 cultures attempted 59 resulted in a growth of either *Trichophyton* or *Epidermophyton*. This represented 20% of the cases thus tested, or 12% positive cultures. This represented 6% for the entire swimming class group.

The analysis of these data show again beyond doubt the fact that in *clinically positive cases of „epidermophytosis" 80% of the men and 88% of the women yielded a negative culture.*

The hypothesis of Gilman, Spring and Rea that in negative cases „the fungus cell present in some morphologically unrecognizable form" must be discounted as without any basis. Their experience that they were able in 19% of the (microscopically) negative instances to obtain cultures of pathogenic species is not surprising to us and certainly does not give any basis for such a hypothesis.

That a group of scrapings does not show any kind of fungal elements and another lot in the same case include innumerable mycelia, is a commonplace in our experience.

We feel sure that our *assumption is correct in taking the cultural aspect (results) of these investigations as the basis of our discussion and not the microscopical findings in scrap-*

[1]) Becker and Obermayer are fundamentally mistaken in assuming that they dealt with the so-called „mosaic fungus" on page 409, figure 243 (Modern Dermatology and Syphilology, 1st ed. T. B. Lippincott Co., Philadelphia, 1940). No competent mycologist has ever considered those conspicuous artefacts as the mosaic fungus. This figure and the correlating text should certainly be amended in a future edition.

ings. With the microscope we can see everything deposited on the surface of the disjunct layer of the stratum corneum whether itis alive, withered, dryed up or dead. We can not distinguish the living from the dead.

On the other hand, the experience of BENEDEK of almost two decades, shows that there is hardly any other fungus or common mold on the human skin surface which can be so easily cultured as the much incriminated *Epidermophyton interdigitale.*

Even though we would take the opposite point of view basing our deductions and conclusions not on the cultural result of the examination, but purely on the microscopical findings, the fundamental picture would not be changed at all.

We may refer to the 1025 asymptomatic cases of STRICKLER and FRIEDMAN who found 529 (51.7%) fungus positive and 494 (48.3%) fungus negative cases.

The great discrepancy between microscopically positive and culturally positive series can be logically explained only in one sense i.e. the fungal elements seen under the microscope have already lost their vitality without losing their shape, except for the mosaic fungi in which the process of desintegration has progressed to a degree. And here we emphasize another logical link in our argument. *The mosaic fungi (see above) were found in clinically active cases.*

If these fungi were the real causative organisms in „epidermophytosis," being dead or highly deteriorated in their vitality, the pathological-clinical process must cease. But we experience just the opposite. The pathological process is present, and it is the same whether hyphomycetes, yeasts or bacteria are present or not.

The only logical conclusion from these facts is that hyphomycetes do not play any causative role in the group of „epidermophytosis" (including common bacteria and yeasts of any description). For further evidence we refer to those attempts to incriminate country club locker rooms, open and inclosed swimming pools, the floors of showers, the approaches to the pool, socks, towels, shows, bathing shoes, etc.

To prove the point supposed pathogens were planted (KADISCH, etc.) on the various sterilized dead materials, feathers, animal hair and skin, wood, leather of gloves, shoes, trusses and different athletic goods, silk, silk and woolen socks. The fairly abundant growth of a great series of supposed pathogens led to the fallacy that, because fungi vegetate on these matters they form a permanent source of infection and reinfection.

These experiments and their results refer only to the biology of those fungi imperfecti examined, they are concerned with pure mycology and do not allow any conclusion as to the behavior of the fungi on or in living human tissue, where immuno-biological reactions between host and aggressor play a decisive role.

Many investigations of the length of time that fungus material can remain viable after it has left the body have been made. DOLD, FARLEY, MITCHELL and WEIDMAN (see WEIDMAN page 30) showed that *Epidermophyton cruris, Trichophyton interdigitale* can retain viability in dry scrapings 5 months, 8 months, 10 months up to 432 days in one of FARLEY's experiments.

Such experiments, as those mentioned above are concerned with the biology of the same fungi. They do not warrant any inference as to their pathogenicity in the ever varying play between host and aggressor, even though they definitely were the causative organisms.

However, based on these fallacies, a real ordeal of false hygienic „prophylaxis" was elaborated which spread as scientifically proved truth in the daily press and was abundantly exploited by the pharmaceutical industry.

The present study

During the camping season, from June to August 1940, in the Salvation Army Free Dispensary, we investigated 983 persons.

All the persons, both children and grown-ups were totally stripped in order to inspect the whole skin and examine hands and feet.

As to general skin diseases, only two cases of varicella were found in the whole group comprising whites and negroes from the so-called „underprivileged" class from all over the Chicago area. That was our first surprise. The second was the high degree of cleanliness and neatness of these boys and girls as well as the grown-ups.

The age, sex and racial distribution of the persons examined is shown in Table I:

Table I. Age, sex and racial distribution of the persons examined.

Age	Male	Female	Total	White	Colored	Total
0—1	15	17	32	30	2	32
1—5	108	89	197	181	16	197
6—10.	161	157	318	309	9	318
11—15.	90	115	205	200	5	205
16—20.		6	6	6		6
21—30.		55	55	50	5	55
31—40.		117	117	115	2	117
41—50.		53	53	52	1	53
Total	374	609	983	943	40	983
	38%	62%	100%	95.9%	4.1%	100%

In the 40 negroes making 4.1% of the whole group no incidence of pompholyx of the hands or feet could be found.

In 943 whites we found no pompholyx of the hands, and only 18 instances or 1.9% ± 0.04 of pompholyx of the feet clinically.

The distributions of pompholyx of the feet according to age and sex is seen in Table II

Table II. Incidence of pompholyx of the feet in whites according to age and sex.

Age	Male	Female	Total
6—10.	1	1	2
11—15.	3	1	4
21—30.		2	2
31—40.		9	9
41—50.		1	1
Total	4	14	18

In making a clinical diagnosis of pompholyx of the feet, we considered the slightest scaling between the toes as positive evidence. We can not agree with P. K. FRASER who regarded a case as clinically positive only if there was present a definite vesicle. With this yardstick we would have missed 17 out of our total of 18 cases, which would not have been in conformity with the facts. The clinical appearance of the lesions is seen in Table III:

TABLE III. The clinical appearance of the lesions.

Scaling	16
Fissures	3
Maceration	7
Exfoliation	3
Vesiculation	1
Hyperkeratosis	1

Proceeding to the mycological examination, we collected all the possible material from the areas clinically involved. Microscopic examination of the material was carried out in every case. At least one mount was made in 10% potassium hydroxide by gently heating (not boiling!), but usually we had material enough to make parallel examination in mounts with Chlorallactophenol, which we much prefer.

Microscopically all the 18 instances were negative for fungi.

For cultural examination of our material we used at least three slant agar tubes of SABOURAUD's glucose medium at room temperature (24°—26°C, in midsummer) for 14 days, inspecting the culture tubes every third day. The result is given in Table IV:

TABLE IV.

Cultural results	Positive	Negative
Pathogens	0	18
Molds	11	
Yeasts	7	
Bacteria	13	

TABLE V. The species of microorganisms found:

Penicilium glaucum	9 times
Aspergillus fumigatus	1 time
Cephalosporium sp.	2 times
Yeasts undetermined	8 times
Staphylococcus albus	11 times
B. endoparasiticus „O" type	1 time

The combination of the three groups of microorganisms found: molds, yeasts and bacteria is given in Table VI:

TABLE VI

Molds	2 times
Molds plus yeast	4 times
Molds, yeasts, bacteria	2 times
Molds plus bacteria	3 times
Yeasts plus bacteria	2 times
Bacteria	5 times

TABLE VII. Summary of statistical material.

Name	Sum Total of examined cases	Hereof Clinically		From the clinically positive cases			
				Microscopical		culture	
		Pos. %	Neg. %	Pos. %	Neg. %	Pos. %	Neg. %
1. HULSEY, JORDAN . .	100	67	33	63	37	10	90
2. LEGGE, BONAR, TEMPLETON (*a*)	3100						
	men	52.3	47.7				
	women	15.3	84.7	90	10	5—6	94—95
3. LEGGE, BONAR, TEMPLETON (*b*)	1997						
	men 1000	78.6	21.4				
	women 997	17.3	82.7	not made		not made	
4. G. CREMER (1) . . .	20	80	20	81.25	18.75	18.7	81.3
(2) . . .	160	130	30	77.9	22.1	7.6	92.4
(3) . . .	50	42	8	90.5	9.5	14.0	86.0
5. GILMAN, SPRING, REA	men 500	59.4	40.6	68	32	20	80
	women 285	48	52	90	10	12	88
6. P. K. FRASER (1) . .	428	16.6	83.4	7.7	92.3		
(2) . .	622	51.3	48.7	10.3	89.7		
7. BENEDEK et al. . . .	983	1.9	98.1		100		100

Comments

The individual statistical material just discussed varied in size greatly. The smallest material was that of HULSEY and JORDAN equaling one hundred, the largest series of 3100 individual examinations was presented by LEGGE, BONAR, and TEMPLETON. All the others comprised, however, several hundred cases, some even surpassed the thousand mark.

For the sake of a correct statistical evaluation, the importance of *large series* is self-evident. We deal in this field with a mass phenomenon and our deductions can not be reliable unless based on large numbers. In this respect we feel sure that our deduction rests on a sound basis.

Concerning the *geographical space*, our discussion is mainly based on observations of American authors, except G. CREMER reporting from Holland, and P. K. FRASER dealing with the condition in the Royal Navy.

Even though one part of the investigations is concerned with a rather uniform selection of individuals, namely large student bodies (HULSEY and JORDAN; LEGGE, BONAR and TEMPLETON; GILMAN, SPRING and REA), our material is varied enough, on the other hand, to reveal the condition in other vocations, trade or occupation of the population. G. CREMER investigated students and attendants of public swimming pools. P. K. FRASER dealt with the Royal Navy, C. S. BUTLER, J. E. HOUGHTON, and G. F. COOPER investigated the U. S. Navy. BENEDEK et al. surveyed a large cross section of the underprivileged population, whites and negroes, housewifes, school children, and others in many differe walks of life.

Age and sex distribution through out the whole material received the proper consideration.

While most of the investigators (HULSEY and JORDAN; LEGGE, BONAR and TEMPLETON; GILMAN, SPRING and REA), based their observations on the same age-group, e.g. mainly the third decade, G. C. ANDREWS and F. W. BIRKMAN dealt exclusively with the second decade. Material from the Royal and U.S. Navy was concerned with those in their third and fourth decades. STRICKLER and FRIEDMAN's 1072 cases spread over eight decades with peaks in the second to fourth decade. BENEDEK et al. 983 cases encompassed five decades with the peak in the third decade.

Few of the investigators had opportunity to survey the youngest age groups. STRICKLER and FRIEDMAN's material started with the age group over 2½ years old, while BENEDEK et al. had 32 children under one year of age and 197 between the age of one to five.

The *sex* incidence, however, does not show the same uniformity as the *age* distribution of the individuals.

LEGGE, BONAR and TEMPLETON, in their first examination, found at an almost even numerical participation of the sexes with almost three times as many positive cases in men (52.3%) as in women (15.3%). In their second survey this discrepancy was even greater; 78.6% and 17.3% for men and women respectively.

If we consider the similar student material of GILMAN, SPRING and REA, we shall find almost the reverse of the incidence of the California material. The clinical incidence was among 500 men, 59.4%, while the women showed an incidence of 48% among 285.

The reason for this reverse incidence in two so a homogenous bodies as the undergraduates in California and Pennsylvania can not be easily accounted for.

LEGGE, BONAR and TEMPLETON noticed that many of the persistent cases of „ringworm" of the feet have been in those who more woolen socks. They further made the observation in their second survey that the clinically positive cases of „ringworm" increased in the student body, particularly in men, after one semester of intensive gymnasium training.

Overheating of the feet by wearing woolen socks, a sudden great strain on the soles by sprinters and distance runners are certainly predisposing and precipitating causes. Beside these factors there are certainly innumerable other precipitating causes which are at work alone, single or in an intricate, unpredictable or unforeseen combination.

After registering facts in their observation (woolen socks, heat, moisture), LEGGE, BONAR and TEMPLETON enter a sweeping association of speculative ideas. The woolen socks are the cause of persistent ‚ringworm' „.... probably on account of the wool being of animal origin, or possible because the wool produces heat and moisture, the factors that favor the growth of fungi. The fungi naturally grow on leather articles such as shoes, gloves, trusses and athletic goods and also on silk socks". (l.c.)

Similar flights of illogical associations have always been commonplace in medical thinking. O. LASCAR once observed a case of „pityriasis rosea" appearing the day after the prospective patient donned a new woolen shirt. Since that time a great many of the German Dermatological textbooks incorporated this idea that the causative organism of „pityriasis rosea" is thriving in new unwashed woolen shirts. This common belief lived on nothwithstanding the fact that pityriasis rosea did not disappear from Germany when many people wore rayon underwear [1]).

There is, however, hardly a subject in human medicine in regard to which unwarranted ideas, speculations and fallacies have reached such a staggering height as in that of the „epidermophytosis".

Shoes have been put on trial as sources of infection and reinfection in ringworm of the feet. Showers and locker rooms are considered as the dreaded wells of fungus infection. Shoes have been sterilized or burnt at the stake. LEGGE, BONAR and TEMPLETON asserted that „it should be the care of every person never to permit the bare feet to touch the floor in any gymnasium, athletic club, shower bath or runway to swimming pools".

Fungi and possible sources of fungi have become an obsession leading to real ordeals for cure and for prevention.

BENEDEK on the basis of mycological, bacteriological and histopathological investigations carried out on a large material, came to the conclusion that the condition on palms and soles called in present day terminology „epidermophytosis", *is not infectious and by no means transmissible.* Fungi do not play any role in its etiology. The condition (pompholyx, following BENEDEK's suggestion for an unbiased, neutral term) is not transmissible, because it is an endoparasitic, hemotogenous affair which depending on the permanent endoparasitism of the *B. endoparasiticus* elicites and upholds a permanent infectious immunity.

We admitted thus all the persons with clinically positive signs of pompholyx („epidermophytosis") without any restriction to the camping season. We discarded all the usual proscriptions in the camp. Children and grownups ran barefooted on the fat grass of the camping ground as much as they liked. They used the same locker rooms, the same runways, shower rooms, etc. altogether [2]).

We discouraged „prophylaxis" directed toward attempts to kill the „fungi" or to prevent their „dissemination". We discarded the farcial ritual of „foot-bath" containing 1 per cent sodium hypochlorite recommended from different quarters for use in locker rooms or before leaving the swimming pool runway in order to prevent dissemination [3]).

---

[1]) Unpublished observations of T. BENEDEK.

[2]) We already referred to LEE BONAR's, WILLIAMS' investigations who could not find in large series of cultural experiments any „pathogenic fungi" on woodwork, runways, etc. in lockers and shower rooms. We call the special attention of those to these facts who deeply scared by fungi as a source of infection set up a mediaval ritual to escape this bogus.

[3]) In public, sheltered swimming pools one can see as a „public health measure", usually placed between swimming pool and locker room, a large square rubber basin filled with 1 % sodium hypochlorite solution. One can observe the swimmer coming out of the pool tipping the feet into the solution in walking by for a few seconds and marching merrily into the locker room. Even though the most incriminated *Tr. interdigitale* would be the causative agent, BONAR and DREYER showed that the time required to kill *Trichophyton interdigitale* in naturally infected skin scales placed in 1 per cent sodium hypochlorite solution was one hour or more. (BONAR, LEE and ALICE D. DREYER: Studies on Ringworm Funguses with Reference to Public Health Problems. Amer. Jour. Pub. Health, 22-909-926, 1932).

And the result? There was no increase of incidence in „epidermophytosis", no spread, no dissemination and no outburst of an epidemic. And all that in a camp where nearly a thousand children and grown-ups took turns in groups every ten days in mid-summer from early June to late August.

The authors of all these statistical contributions we reviewed had one obvious error in common they did not draw the correct conclusion from their material.

It was shown clearly that age, sex, season do not play a particular role in the question of incidence of pompholyx.

The most outstanding result of this study is the amazing low percentage of pathogenic fungi which could be recovered.

Among *clinically positive* cases the lesions were *microscopically negative in the ratio of 10% to 37%*. We have discussed this question already and have advanced the reason that we can not accept the result of the microscopic examination as the basis of etiologic discussion.

When we scrutinize the result of the cultural examination, it becomes obvious even more that fungi do not play even in clinically active lesions a role. *Clinically active and microscopically positive cases yielded from 80% to 95% negative* cultural results.

Every objective and unbiased research worker must have had in a large enough series for statistical evaluation the experience that there always are clinically active and identical cases in the scrapings of which fungal elements can by no means be detected. That is an irreputable fact.

Objective research which should be loath to enter the realm of pure speculation ought to face this point which can not be answered on the basis of an assumption of exogenous fungal infection.

True it is that the same deep seated sago-grain like primary lesion, a vesicle, on the sole, toes or between them sometimes carries in the stratum corneum of its roof fungal elements, many more times, however, there is none.

The fungal theory of pompholyx, as an exogenous fungus infection was primarly conceived as an analogy with reference to the superficical *Trichophyton, Microsporum* infection of the glabrous skin.

This analogy never held true clinically, or mycologically nor was there the least possible basis for this conclusion in the pathogenesis and histopathology of the primary lesion. The inoculation experiments of Von Graffenried, Cleveland J. White and a few others, were the most inadaquate, the most naive undertakings ever made in experimental mycology. Then the „enlarged conception of the ids" entered the field, making from the identical vesicular primary lesions on the palms-ids, if there were similar lesions on the soles. The promoters of this theory were baffled to fit their theory to lesions on one palm only or fungal elements found unexpectedly in the roof of palmar vesicles.

The presence of fungal elements alone, even in pure culture, did not solve the problem of pompholyx in the sense of an exogenous fungus theory.

To close this discussion we can not find a better authority than Fred D. Weidman whose words we quote literally.

„There is need of a stricter adherence to Koch's postulates all along the line in ringworm work. True, the frequent occurence of a given species in a given type of lesion properly points the finger at it as the causative factor, but it does not finally incriminate it. The *Bacillus* of Lustgarten, *Spirochaeta refringens* and *Sarcina ventriculi* are horrible examples in point". (l.c. p. 8).

To this list we may add other horrible examples from recent years: sprue as a

Monilia infection, pinta as a fungus disease, perleche as a *Monilia* or *Streptococcus* infection and last but not least „epidermophytosis" of the palms and soles, as an exogenous fungal affliction.

Summary

„Pompholyx" as the oldest term for this disease in medical terminology, connoting a recurrent vesicular eruption on palms and soles, is recommended for general use in replacing a number of prejudicial terms connecting this condition either with a hypothetical and long reputed dysfunction of the sweat glands: dyshidrosis or with the causative role of fungi: epidermophytosis.

Publications of statistical investigations pertaining to the subject are reviewed. They show the amazing low percentage of pathogenic fungi which could be recovered in this condition.

Among clinically active cases, the lesions were microscopically negative in the ratio of 10 % to 37 %.

Clinically active and microscopically fungus-positive cases yielded from 80 % to 95 % negative cultural results.

The present study of 983 cases showed 1.9 % clinically active lesions on the feet. Microscopically and culturally all these cases were negative for any kind of pathogenic fungi.

During the camping period in mid-summer 1940, from June to late August, no prophylactic measures were taken to kill the fungi or to prevent their dissemination in locker rooms, on runways or shower rooms.

Despite this attitude there was no spread of fungi, no dissemination of infecting agents and no outburst of an epidemic of „epidermophytosis".

Bibliography

Andrews G. C. and Birkman F. W., New York State J. Med., **31**, 1029—1031, (1931). — Becker S. W. and Ritchie E. B., Arch. Dermat. a. Syphil., **22**, 790, (1930). — Benedek T., Dermat. Wochschr., **89**, 1355—1357, (1929). — Benedek T., Dermat. Ztschr., **60**, 58—66, (1930). — Benedek T., Dermat. Wchschr., **90**, 633—641, (1930). — Benedek T., Dermat. Wchschr., **90**, 166—177, (1930). — Benedek T., J. Trop. Med., **42**, 81—86, (1939). — Benedek T., Mycopathologia, **1**, 26—40, (1938). — Benedek T., Ztschr. f. Geburtsh. u. Gynäk., **104**, 119—140, (1932). — Benedek T., Acta dermat.-venereol., **12**, 38—80, (1931) — Benedek T., Acta dermat.-venereol., **13**, 150—200, (1932). — Benedek T., IX Congr. Internat. Dermatolog., Budapest, 1935, **2**, 986—987, (1935). — Bruhns und Alexander, Allgemeine Mykologie in Jadassohn's Handbuch d. Haut- u. Geschlechtskr., XI, I, Springer, Berlin, (1928). — Butler C. S., Houghton J. E. and Cooper G. F., U. S. Nav. Med. Bull., **21**, 615—630, (1924). — Cremer G., Arch. f. Dermat. u. Syphil., **169**, 244—258, (1933). — Fox T., Amer. J. Dermat., **4**, 1—8, (1873). — Fraser P. K., J. Trop. Med., **42**, 141—145, (1939). — Gilman R. L., Pennsylvania Med. J., April (1933). — Graffenried v., Dermat. Wchschr., **66**, 21, (1918). — Griff, Fanny and Itkin, Acta Dermat.-venereol., **11**, 508, (1930). — Hopkins J. G., Pennsylvania Med. J., March, (1938). — Hulsey S. H. and Jordan F. M., Am. J. Med. Sci., **169**, 267, (1925). — Kadisch E., Dermat. Wchschr., **89**, 1423—1433, (1929). — Kaufmann-Wolff M., Dermat. Ztschr., **21**, (1914). — Legge R. T., Bonar Lee and Templeton H. J., J. Amer. Med. Ass., **92**, 1507, (1929). — Legge R. T., Bonar Lee and Templeton, J. Amer. Med. Ass., **93**, 17, (1929). — MacKee G. M. and Lewis G. M., Arch. Dermat. a. Syphil., **23**, 445, (1931). — Robinson A. R., Arch. Dermat., **3**, 289—303, July 1877, New York. — Strickler A. and Friedman R., Arch. Dermat. a. Syphil., **24**, 430—445, (1931). — Weidman F. D., Arch. Dermat. a. Syphil., **15**, 415—450, (1927). — White C. J., Arch. Dermat. a. Syphil., **20**, 315—319, (1929). — Williams C. M., Arch. Dermat. a. Syphil., **15**, 541, (1927). — Williams J. W., Urol. a. Cutan. Rev., **41**, (2), (1937).

Cystidiella valdensis, nuovo genere e nuova specie di blastomiceti anascosporei

del

C. E. Malan
(*Dall'Istituto di Patologia vegetale e Microbiologia agraria e tecnica, R. Università di Torino*)

Con le tavole X–XII

(10.IV.1941.)

Dal terreno di un campo di segale, sito in Val di Angrogna (Alpi Cozie), ad una quota di oltre 1200 m, ho avuto la ventura di isolare, nel Settembre 1938, un fungo blastomicetiforme che non mi risulta sia ancora stato descritto.

Pur non ignorando quali siano le difficoltà del determinare un blastomicete anascosporogeno, come si è rilevato questo, a causa della mancanza di un sistema di ricerca e di un liguaggio comuni a tutti gli studiosi, sono ora incoraggiato a segnalarlo dal Prof. B. Peyronel, al quale mi è gradito dovere porgere i miei ringraziamenti per avermi guidato in questa ricerca.

Caratteri macroscopici:

Le colonie su agar-carote acidificato [1]), a temperatura ambiente (15—18°), sono già visibili ad occhio nudo entro 24 ore: di rapido sviluppo, superficiali, sono lucenti e incolori. Di consistenza poltacea, di forma subrotonda, molto rilevate, il loro orlo è minutamente, ma visibilmente frangiato per l'irradiarsi di un corto ma denso micelio strisciante. In favorevoli condizioni di ambiente le colonie invadono tutta la superficie del substrato esagerando il loro aspetto rilevato che presto diventerà cerebriforme (Tav. XI, 1). Il micelio, raggiunte le pareti dei recipienti, le risale. Le colonie, all'inizio di un bianco sporco, coll'invecchiare si oscurano progressivamente fino a raggiungere, nelle colture molto vecchie, il castagno chiaro.

L'aspetto ora descritto, tipico delle colonie su agar-carote acido (pH 6,4), è pressochè identico su agar-carote alcalino (pH 7,2), Czapek agarizzato, solfato ammonico agarizzato [2]), tasselli di carote, cagliata. Su gelatina di carne, Sabouraud, agar-acqua [3]), tasselli di patata l'aspetto del fungo è meno tipico, essendone lo sviluppo meno vistoso.

Gli strisci rendono più evidente ancora il rapido sviluppo del fungo e l'irradiarsi delle corte, ma dense, ife miceliche (Tav. XI, 2).

Anche su gelatina di carne le colonie si sviluppano rapidamente, presentano un aspetto più mucido e presto si sommergono nella gelatina liquefatta dal fungo, trasformandosi in un velo sospeso nel liquido.

I caratteri delle colture liquide (su Czapek, brodo di carote acidificato, mosto di mele e mosto di uva) sono assai costanti: lo sviluppo, sempre superficiale, è rapido a temperatura ambiente, il liquido non cambia colore e non perde la sua scorrevolezza.

---

[1]) Con l'aggiunta di 6 cc di soluzione normale di H_2SO_4 per litro.

[2])

solfato ammonico	g.	5,00
fosfato bipotassico		0,75
solfato di magnesio		0,10
acido tartarico		1,00
glucosio		100,00
agar		15,00

secondo Fred e Waksman.

[3])

agar	g.	10
acqua		1000

secondo Henson L. e Vallean W. D.

Le piccole colonie che appaiono subito alla superficie del liquido, ingrandendosi si fondono assieme e aderiscono alle pareti del recipiente, che risalgono formando un anello di micelio alto da pochi millimetri ad oltre un centimetro, a seconda che la superficie del liquido è più o meno ampia. Il velo superficiale si ispessisce in 10 a 15 giorni, con una temperatura oscillante tra i 14 ed i 16°C, fino a formare un feltro di uno spessore anche superiore ai 5—6 mm, raggiunto il quale sprofonda, pur mantenendosi compatto, permettendo che alla superficie del liquido si formi un altro velo e così di seguito, i veli facendosi sempre più sottili a mano a mano che viene a mancare il nutrimento contenuto nel liquido (Tav. XI, 3).

L'aspetto delle colture su mosto, in condizioni di anaerobiosi, differisce dai controlli tenuti in condizioni di aerobiosi per il velo poco denso e l'aspetto fioccoso.

Su latte la formazione del velo non è evidente e la presenza del fungo non è manifestata se non dal fatto che il latte coagula.

Principali caratteri fisiologici:

Prove di fermentazione: il fungo, coltivato, con gli usuali accorgimenti, su soluzioni di Czapek col 3 % dei seguenti zuccheri: amido, galattosio, glucosio, lattosio, levulosio, maltosio, saccarosio, non ha dato luogo a fermentazioni.

Potere proteolitico. Alla temperatura di 18—20°C fluidifica la gelatina in 15 giorni, alla temperatura di 12—14° in un mese. La fluidificazione della gelatina è profonda e completa. In colture per infissione la gelatina viene sciolta più lentamente, ad imbuto.

Prove di coltivazione. Il fungo è stato coltivato su soluzioni di Czapek agarizzate alle quali erano stati aggiunti il 3 % dei seguenti zuccheri, che sono stati utilizzati come qui elencati in ordine decrescente di sviluppo: maltosio, lattosio, saccarosio, glucosio, galattosio, amido, levulosio.

Il miglior sviluppo si è ottenuto su agar-carote acido, per i terreni solidi, su decotto di carote acidificato per quelli liquidi, su tasselli di carote per quelli naturali.

Le condizioni di nutrizione sembrano meno favorevoli, e quindi lo sviluppo del fungo meno vistoso, sui seguenti terreni posti in ordine decrescente: agar-carote alcalino, solfato ammonico agarizzato, tasselli di patata, cagliata, gelatina di carne, Czapek agarizzato, Sabouraud, per i substrati solidi, mosto d'uva, mosto di mele, Czapek, per quelli liquidi.

L'optimum di temperatura si aggira fra i 20 ed i 25°C. A 10°C l'accrescimento è lentissimo, a 37° nullo.

Il fungo *coagula il latte* in 8 giorni alla temperatura di 23°C, in 15 giorni alla temperatura di 15°C.

Coltivato su cagliata per 25 giorni, alla temperatura di 15° e di 23°C, *non ha sciolto la caseina.*

Per quanto riguarda la reazione del mezzo colturale, il fungo si è sviluppato perfettamente tanto su agar-carote alcalinizzato (pH 7,2), quanto su agar-carote acido (pH 6,4) dimostrando però di preferire il substrato acido, com'era da prevedersi

Colture anaerobiche su mosto di uva, in cui le condizioni di anaerobiosi erano ottenute col metodo di Buchner, si sono sviluppate perfettamente, mettendo in evidenza il carattere di anaerobio facoltativo del fungo. Ha notevole resistenza all'essiccamento: colture di 26 mesi su agar-carote acido, apparentemente completamente essiccato, rinnovate hanno dato luogo a colonie di rapido sviluppo, dimostrando la lunga conservazione della vitalità del fungo.

Caratteri microscopici e riproduttivi:

Oltre che sui mezzi solidi e liquidi già menzionati, i caratteri microscopici e riproduttivi del fungo sono stati studiati su colture in goccia pendente con decotto di carote acidificato, mosto di uva, mosto di mele ed acqua sterile, per ottenere un quadro completo delle sue fasi di sviluppo.

Tanto nelle colonie sui substrati solidi, quanto nei veli che si formano abbondantemente alla superficie dei substrati liquidi, è caratteristicamente presente un vero micelio (Tav. XII, 1, 3) jalino costituito di ife del diametro medio di 5,5 μ (da 4 a 7 μ) dapprima continue, poi regolarmente settate. Il diametro delle ife che si trovano sotto la superficie dei substrati solidi è lievemente inferiore, aggirandosi dai 3,5 ai 4,5 μ.

La distanza tra setto e setto, variabile dai 12 ai 40 μ, in media di 25 μ, non presenta nulla di caratteristico; non così la tendenza a produrre ramificazioni laterali, iniziantisi al disotto dei setti, con andamento parallelo al ramo principale (Tav. X, 3), in modo analogo a quanto si osserva in *Geotrichum candidum*. Le colonie giovani presentano un aspetto villoso od ispido per la presenza nella loro parte centrale di brevi fiocchi risultanti alla coalescenza di giovani ife, che, tuttavia, non formano dei veri coremi; tale aspetto passa al pubescente verso la periferia, che è liscia.

Il micelio, ripieno di un protoplasma granuloso, alla reazione jodo-potassica risulta ricco di glicogeno.

L'esame microscopico di frammenti su agar di carote acidificato prelevati col relativo agar, permette di rendersi conto della struttura del fungo e del suo modo di moltiplicazione. Le ife miceliari a funzione esclusivamente trofica irradiano, ramificandosi regolarmente, attorno alle colonie e sono immerse nel substrato. Esse sono di calibro assai uniforme, compreso, come s'è detto, tra i 3,5 ed i 4,5 μ. Esse inviano obliquamente verso l'alto le ife destinate alla moltiplicazione, alquanto più grosse (4—7 μ), che strisciano sulla superficie dell'agar nutritizio e si ramificano alla loro volta. Le ramificazioni risultano di cellule allungate, ricche di granulazioni plasmatiche e che si disarticolano facilmente, nei preparati a fresco, per semplice pressione sul coprioggetto. Di queste ramificazioni un certo numero producono immediatamente al disotto dei setti e talora anche all'apice, degli ammassi irregolarmente sferoidali di gemmazioni che fanno assumere alle ife l'aspetto di una Micotorulea (Tav. X, 2); le gemmazioni non sono mai catenulate. Esse si producono successivamente in numero rilevente sopra una o poche papille laterali più o meno accentuate delle ife (Tav. X, 4), od anche sono disposte a gruppetti su brevissimi peduncoli bernoccoluti. Sono ialine, subsferiche od ellissoidali, presentano spesso una grossa guttula oleosa e misurano 4—7, in media 5,3 μ di diametro oppure 5—7 × 3,5—4 μ.

In ogni ammasso la produzione di gemmazioni è generalmente assai abbondante in buone condizioni ambientali (ne ho potuto contare 30, 40 e più), mentre, in cattive condizioni ambientali, è scarsa e si rallenta rapidamente coll'esaurirsi del glicogeno contenuto nell'ifa.

Appena raggiunto il loro pieno sviluppo le gemmazioni si staccano dal breve peduncolo sul quale si sono prodotte.

Altre ramificazioni fertili, generalmente assai più numerose di quelle descritte, s'innalzano obliquamente, compatte e parallele, dal substrato formando una specie di palizzata che richiama alla mente l'imenio di una Discale o di una Imeniale; esse s'ingrossano alquanto a clava verso l'estremità, poi la loro cellula apicale s'ingrossa alquanto nella sua parte mediana in modo da assumere una forma di fuso non dissimile da quella dei cistidi di molti Basidiomiceti superiori. In sezione ottica hanno spesso anche la forma d'una suola di scarpa.

Queste cellule cistidiformi (Tav. X, 5) hanno una lunghezza variabile fra i 16 ed i 40 μ, per lo più 27 μ circa, ed un diametro, nella parte media, di 7—14, per lo più 10 μ. Le loro pareti non sono sensibilmente più spesse di quelle del filamento che le porta, il loro contenuto è ricco di globuli di glicogeno. Esse si disarticolano ben presto ed arrotondano la loro estremità basale (Tav. XII, 2) mentre la cellula immediatamente sottostante si trasforma a sua volta in organo cistidiale. Il processo si ripete più volte, per modo che le cellule cistidiformi si accumulano alla superficie della colonia, cui conferiscono un aspetto pastoso, poi quasi poltiglioso dipendente quest'ultimo dal fatto che esse quasi si disgregano e si risolvono alla loro volta in gemmazioni identiche a quelle sopra descritte costituenti uno strato mucoso. Esse infatti producono, dapprima all'apice distale e talora ancora „in situ", poi anche all'estremità basale, numerose gemmazioni anche qui per lo più brevemente peduncolate (Tav. X, 7). Nello stesso modo molte di esse si scindono in due parti coniche o paraboloidi per mezzo di un setto mediano (Tav. X, 8). Avvenuta la divisione, le superfici di separazione si arrotondano alquanto. Anche in corrispondenza di questo setto mediano e prima ancora che la scissione si sia prodotta, si nota non di rado la formazione di piccoli ammassi di gemmazioni. Ammassi di gemmazioni si formano anche, sebbene piuttosto raramente, sul decorso delle ife producenti organi cistidioidi alla loro estremità.

Gli articoli cistidiformi posti in condizioni ambientali non del tutto favorevoli, o per mancanza di nutrimento, come in acqua sterile, o per anaerobiosi, anzichè gemmare

germianno producendo un micelio. In questo caso ai due apici dell'articolo si sviluppa un'ifa di diametro lievemente inferiore a quello del filamento primitivo (3—4 anzichè 5,5 μ) nel quale migra il glicogeno, la cui quantità scema a mano a mano che il filamento si allunga. Lungo il percorso di questi filamenti, i cui pochi setti sono assai distanziati, o su brevi rami laterali, si formano dei rigonfiamenti del tutto simili agli articoli cistidiformi originari, ma più piccoli, capaci di staccarsi e di riprodurre alla loro volta un'ifa sottile con altri ingrossamenti fusiformi sempre più piccoli (Tav. X, 9). Sovente all'estremità del filamento si forma una gemmazione più piccola di quelle fin'ora descritte, raramente più di una sola. Esaurito il glicogeno, se non migliorano le condizioni ambientali, l'articolo ed il filamento avvizziscono.

Le gemmazioni, liberatesi sia dagli ammassi prossimi ai setti delle ife che da quelli coronanti, in misura più modesta, gli apici degli articoli cistidiformi, finchè si trovano in buone condizioni ambientali continuano a moltiplicarsi per gemmazioni sessili o peduncolate (Tav. X, 10), ma più comunemente germinano. In questo caso da una singola gemmazione, alla temperatura di 15°C ed in buone condizioni di ambiente, si sviluppa entro 12 ore una breve ifa (Tav. X, 1), che, dopo 24 ore, appare già ramificata e, dopo 36 ore è diventata una piccola colonia (Tav. X, 12) da cui si irradiano dei filamenti che, dopo 48 ore, presenteranno già i soliti ammassi di gemme in corrispondenza dei setti, chiudendo così il ciclo riproduttivo.

In cattive condizioni di nutrizione, invece, come in acqua sterile, ogni gemmazione produce un breve filamento lungo il quale migra il glicogeno e che ad un certo punto darà luogo ad una gemmazione più piccola della primitiva, capace, a sua volta, di riprodursi allo stesso modo. Nei veli immersi in culture liquide vecchie di qualche mese, (da 4 a 6) in colonie ottenute su tasselli di carote o di patata o in culture liquide anaerobiche di soli 10 giorni molti degli articoli cistidiformi, prima o dopo essersi staccati dalle ife, si arrotondano trasformandosi in ipnoscisti o clamidospore, intercalari e catenulate, sferiche o leggermente limoniformi le cui dimensioni medie si aggirano sui 17,5 μ (da 12 a 20 μ) di diametro. Queste ipnospore sono munite di spessa parete e sono sature di glicogeno rappreso in una grossa goccia, meno frequentemente diviso in guttule rotondeggianti di dimensioni molto irregolari (Tav. XII, 3). Trasportate in mosto, esse riproducono in più punti della loro circonferenza gemmazioni identiche a quelle finora descritte (Tav. X, 14), mentre invece in acqua sterile germinano emettendo un filamento di dimensioni normali che si divide caratteristicamente in due o tre rami, lungo il cui percorso si producono i soliti articoli cistifidormi comportantisi come ho detto sopra (Tav. X, 15).

Su Sabouraud, come ho già avuto occasione di dire, lo sviluppo del fungo è molto più lento, i suoi elementi miceliari risultano meno sviluppati e si frammentano molto più

Spiegazione della Tavola X.

Fig. 1. Giovane colonia di 8 giorni su agar-carote acido. (× 25)
„ 2. Filamenti radianti dalla colonia di fig. 1, ingranditi per mettere in evidenza gli ammassi di conidi in corrispondenza dei setti. (× 250)
„ 3. Micelio, sue ramificazioni e produzione di articoli cistidiformi. (× 500)
„ 4. Conidi portati da brevi peduncoli. (× 500)
„ 5. Articoli cistidiformi liberi pieni di glicogeno. (× 500)
„ 6. Articolo differenziatosi all'estremità di un'ifa del micelio rampicante sulle pareti di un recipiente. (× 500)
„ 7. Ammassi di conidi prodottisi all'estremità degli articoli cistidiformi liberi. (× 500)
„ 8. Ulteriore settazione e frammentazione degli articoli cistidiformi, produzione di conidi apicali sessili e peduncolati (sono evidenti i residui dei peduncoli da cui si sono staccati i conidi). (× 500)
„ 9. Germinazione degli articoli cistidiformi con produzione di altri articoli più piccoli. (× 250)
„ 10. Conidi moltiplicantisi con gemmazioni sessili e peduncolate. (× 500)
„ 11. Germinazione dei conidi dopo 24 ore. (× 500)
„ 12. Colonia vecchia di 26 ore sviluppatasi da un singolo conidio. (× 500)
„ 13. Clamidospore catenutate. (× 500)
„ 14. Moltiplicazione per gemmazione multipolare delle clamidospore. (× 500)
„ 15. Germinazione delle clamidospore in acqua sterile. (× 250)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15

Fig. 1.

Fig. 3.

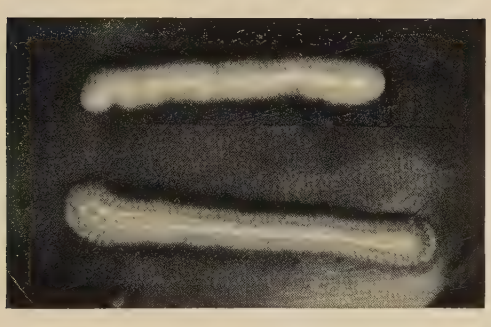


Fig. 2.

Fig. 1. Aspetto cerebriforme delle colonie su agar-carote acido (× 1).
„ 2. Alone frangiato di micelio irradiantesi da uno striscio su agar-carote acido (× 1)
„ 3. Formazione di una spessa membrana ricadente in colture liquide (mosto) (× 1).

Fig. 1.

Fig. 2.

Fig. 3.

Fig. 1. Formazione di gemmazioni, apicali ed in corrispondenza dei setti, su micelio giovane (circa 200 ×).

„ 2. Articoli cistidiformi e conidi liberi in una coltura vecchia su agar-carote acido (colorato con fuxina acida), (circa 350 ×).

„ 3. Clamidospore e articoli cistidiformi nel micelio sommerso di una coltura in mosto (circa 200 ×).

facilmente che non quelli cresciuti su substrati più favorevoli. Le forme gemmanti vi sono rare mentre predominano le forme germinanti. Su terreni ancora meno favorevoli, quali l'agar-acqua, la tendenza del micelio a smembrarsi nei suoi articoli è ancora più evidente, come pure la mancanza di gemmazioni e la predominanza di forme germinanti.

In nessun caso, nè su tasselli di patata e di carote, nè su blocchetti di gesso e di terracotta, nè su agar-acqua, come neppure in substrati agarizzati per quanto vecchi, il fungo descritto ha prodotto ascospore.

Riepilogando: il fungo presenta due forme di moltiplicazione, una per diretta produzione, in corrispondenza dei setti, di ammassi di gemmazioni sessili o peduncolate, l'altra per frammentazione di alcune ife in articoli fusiformi che alla loro volta potranno frammentarsi prima di produrre gemmazioni sessili o peduncolate o prima di germinare.

Le gemmazioni in buone condizioni ambientali si moltiplicano gemmando, mentre germinano in condizioni meno favorevoli.

In particolari condizioni si formano delle ipnocisti capaci, alla loro volta, di gemmare o germinare.

Posizione sistematica:

Delle varie famiglie che, secondo il prospetto sinottico del Verona, costituiscono la „superfamiglia" delle Adelosaccaromicetaceae, una sola, quella delle Torulopsidaceae si attaglia al fungo in istudio, comprendendo essa, accanto alle sottofamiglie delle Torulopsoideae e delle Micotoruloideae, prive di genuino micelio, anche quella delle Tricosporeae, i cui rappresentanti possiedono micelio ben sviluppato, si moltplicano per blastospore, blastoartrospore ed artrospore e formano colonie pastoso-cerebroidali.

Rimane tuttavia discutibile se quelle che nel fungo da me descritto ho chiamate genericamente *gemmazioni*, perchè effettivamente si producono per un processo di gemmazione, siano da considerarsi come *blastospore* alla stessa stregua di quelle delle Tricosporeae o non piuttosto come veri *conidi* nel senso di Vuillemin, che vedo generalmente accettato dagli studiosi di Adelosaccharomycetaceae. Io non esito a considerarle senz'altro appunto come conidi, giacchè esse sono indubbiamente delle „spores distinctes de l'appareil végétatif dès leur première apparition" (Vuillemin, 1910 pag. 883) „définitivement différenciées du mycélium ou thalle de Champignon dès l'apparition de leur première ébauche" (ibidem, pag. 50).

Ed invero esse trovano un perfetto riscontro per il modo di formazione in quelli di *Sporotrichum* (p. es. *Sporotrichum Carougeaui*: cfr. Vuillemin, 1931, pag. 70, fig. 42), di *Rhinocladium* (ibid. pag. 71, fig. 43), di *Rhinotrichum* (*Rh. tenellum*, *Rh. rubiginosum*: cfr. Melin e Nannfeldt pag. 451 e 452, fig. 35 e 36), di *Rhinocladiella* (*Rhin. atrovirens*: ibidem pag. 462, fig. 43; vedansi al riguardo, oltre le figure citate, anche i commenti di Melin e Nannfeldt nella loro importante memoria sui funghi producenti l'inazzurrimento della polpa di legno).

Come in quei generi di Ifali ed in tanti altri, mancano nel mio fungo dei conidiofori veri e proprii, cioè delle ife fertili ben differenziate dalle ife miceliche sterili a funzione puramente trofica e, di conseguenza, come quelli esso troverebbe il suo posto naturale, nel sistema di Vuillemin, fra gli „Sporotrichés, où les conidies sont portées directement par les filaments végétatifs "(Vuillemin, 1910, pag. 884); come negli Sporotrichei, anche nel fungo da me descritto „les sporophores sont nuls ou réduits à un denticule, simple excroissance perpendiculaire à l'hyphe dont elle représente un rameau abortif" (Vuill., 1931, pag. 69).

Senonchè nel nostro micete i conidi, invece di germinare solo per micelio,come fanno

tipicamente i veri conidi di Vuillemin, possono anche gemmare comportandosi come delle blastospore o blastoconidi.

D'altra parte ,come s'è visto, esso produce altresì delle artrospore, od artroconidi, rappresentati dalle cellule cistidiformi; e poichè queste possono germinare tanto per micelio che per gemmazione, sono da considerarsi come artroblastospore.

Per questo comportamento delle spore, il fungo andrebbe adunque classificato tra i tallosporei e più precisamente tra le Blastosporinee di Vuillemin. In questo gruppo la tribù delle Tricosporee, come si diceva, è la sola che si presti, fino a un certo punto, ad accoglierlo, giacchè ne presenta tutte le caratteristiche essenziali, possedendo tuttavia in più quella della germinazione per micelio delle spore. In realtà il nostro fungo rappresenta un termine di passagio tra quelli che oggi si vogliono chiamare Adelosaccaromiceti (= blastomiceti asporigeni) e gli Ifomiceti propriamente detti.

In ogni modo le sue cellule cistidiformi sono organi assai caratteristici che, per quanto mi risulta, non si riscontrano in alcuna altra specie nè di blastomiceti nè di Ifomiceti, e ritengo quindi che costituiscano una base più che sufficiente per la creazione di un genere nuovo, per il quale propongo il nome di *Cystidiella*.

Fra le Trichosporeae, il gen. *Trichosporon*, qual'è precisato nei suoi caratteri morfologici e fisiologici dal Puntoni, presenta col nostro non poche analogie, quali la presenza di ife abbondanti, jaline, settate, la produzione nei mezzi liquidi di membrane consistenti, un lento potere proteolitico e la mancanza di potere fermentativo, ma se ne stacca nettamente per altri caratteri non meno importanti, principalissimo fra i quali la mancanza di cellule cistidiformi o di qualsiasi produzione similare.

Ecco ora la diagnosi latina del fungo:

Cystidiella *n. gen.* (*Etym.*: *cystidium, ob cellulas cystidia Hymenomycetum plurimorum simulantes, quibus species typica donata est*).

„Mycelium bene evolutum, effusum, ex hyphis hyalinis, septatis, ramosis, aliis sterilibus substratum pervadentibus, aliis fertilibus repentibus, vulgo crassioribus, sporas biformes hyalinas generantibus. Sporae partim minutae, pleurogenae vel acro-pleurogenae, sessiles vel subsessiles, sub septis orientes et glomerulos irregulares constituentes, aliae majusculae acrogenae vel subacrogenae, ex apicibus hypharum sese frangentibus efformatae, plus minusve fusiformes vel apice conico-attenuatae et cystidia simulantes, continuae vel bicellulares.

Germinatio in omnibus sporis fit per mycelium et per gemmulas.

Fungi in substratis solidis colonias cerebriformes vel meandriformes efficientes, in liquidis autem membranas crassas superficiales parte infera secedentes atque ad fundum subsidentes."

Per la specie da me descritta propongo il nome di *Cystidiella valdensis*, perchè trovata nelle Valli Valdesi del Piemonte.

Cystidiella valdensis n. sp.

Coloniis in substratis solidis primum albidis, dein luride pallentibus vel succineis, mollibus, pultaceis, prominentibus, eximie, cerebroideis, margine ob hyphas radiantes minute fimbriato donatis; hyphis in substratis liquidis per parietem vasorum erepentibus, ad superficiem liquoris membranulas crassas, parte infera secedentes atque ad fundum subsidentes efformantibus.

Hyphis effusis, radiantibus, ramosis, septatis, hyalinis, sterilibus subtilioribus in substrato mersis, fertilibus repentibus, crassioribus, 4—7, plerumque 5,5 μ diam., apice clavato-incrassatis et in conidia magna, primum subcylindrica vel clavata et continua, dein fusiformia vel cystidiformia et saepissime bicellularia, 16—40, plerumque 27 μ longa, 7—14 μ crassa abeuntibus, sub septis conidia gemmiformia, ellipsoideo-obovata vel subsphaeroidea,

minuta, 3—8, plerumque 5,3 μ diam., numerosa et in glomerulos irregulares coacervata, nunquam catenulata generantibus; conidiis cystidiformibus in germinatione vulgo in duobus partibus se scindentibus quae utroque apice conidia gemmiformia sessilia vel subsessilia more arthroblastosporarum gignunt, interdum per mycelium germinantibus vel conidia cystidiformia minora generantibus. Conidiis gemmiformibus vulgo per mycelium, interdum, praecipue in liquoribus saccharinis, per gemmulas germinantibus. Hypnosporae sphaeroidales, 12—20 μ diam., in substratis vetustis vel aëre carentibus frequentiuscule formantur, quae propitio ambiente per gemmas, alieno per mycelium germinant.

Sacchara nullo modo fermentat, gelatinam modice fluidificat, lac coagulat, caseinam non solvit.

Habitat: in humo agri secalini Vallis Angroniae (Angrogna) in Vallibus Valdensibus Pedemontii, 1200 m circiter altitudinis.

Riassunto:

È descritto un nuovo genere di blastomiceti anascosporei al quale viene dato il nome di *Cystidiella* in riferimento agli articoli a forma di cistidio che ne sono la principale caratteristica.

Si ritiene che questo nuovo genere, nel quadro sistematico dei blastomiceti anascosporei, trovi il suo posto nella tribù, o sottofamiglia, delle Trichosporeae, della famiglia delle Torulopsidaceae, accanto al gen. *Trichosporon*, col quale ha dei punti di contatto.

La specie in base alla quale è descritto questo nuovo genere è stata isolata dal terreno di un campo di segale in montagna, nelle Valli Valdesi del Piemonte (Italia) e ad essa è stato dato il nome di *Cystidiella valdensis*.

Del genere e della specie nuova è data un'accurata descrizione corredata dalle relative diagnosi latine.

Zusammenfassung:

Es wird eine neue Gattung von anaskosporogenen Sprosspilze beschrieben, der die Name *Cystidiella* in Bezug auf den kystidienförmigen Arthrosporen, die das hauptsächlichen Kennzeichen darstellen, gegeben wird.

Der Verfasser haltet dass im Stamm der anaskosporogenen Sprosspilze die neue Gattung seinen Platz in der Tribus (oder Unterfamilie) Trichosporeae der Familie Torulopsidaceae, neben der Gattung *Trichosporon*, mit der sie viele Berührungspunkte besitzt, finde.

Die neue Art, worüber diese neue Gattung begrundet ist, wurde aus dem Boden eines Roggenfeldes in der Waldenseren Thälern der Piemonte (Italien) isoliert und *Cysdidiella valdensis* benannt.

Man gibt eine ausführliche Beschreibung (mit lateinischen Diagnosen) der neuen Gattung und Art.

Bibliografia:

Buller A. H. R., Researches on Fungi, Vol. **5**, parte 2, cap. 1, 171—206, (1933). — Ciferri R. e Redaelli P., Ann. Mycologici, **27**, 243—295, (1929). — Ciferri R., Arch. f. Protistenkunde, **71**, 405—452, (1930). — Ciferri R. e Redaelli P., Atti Istit. Bot. di Pavia, **6**, 247—309, (1935). — Ciferri R., Verona O. e Saggese V., Mycopathologia, **1**, (3), 212—223, (1938). — Dodge C. W., Medical Mycology, H. Kimpton, London (1936). — Fred E. B. and Waksman S. A., Laboratory manual of general microbiology. McGraw Hill, New York, (1928). — Guilliermond A., Clef dichotomique pour la détermination des levures. Le François Ed., Paris, (1928). — Henson L. and Vallean W. D., Phytopathology, **30**, 869—873, (1940). — Howell A. jr., Mycologia, **31**, 191—216, (1939). — Howell A. jr., Mycologia, **32**, 671—682, (1940). — Lodder J., Die Anaskosporogenen Hefen. Erste Hälfte, II° Teil, Amsterdam, (1934). — Melin E. and Nannfeldt J. A., Särtryck ur Svenska Skogsvardsföreningens Tidskrift, (3—4), 397—616, (1934). — Nannizzi A., Repertorio sistematico dei miceti patogeni dell'uomo e degli animali. Siena, (1934). — Perotti R. e Verona O., Nuovo Giorn. Bot. Ital., N. S., **42**, 458—462, (1935). — Puntoni V., Mycopathologia, **1**, (3), 169—181, (1938). — Redaelli P. and Ciferri R., Zentr.Bl. f. Bakter., **78**, 40—55, (1929). — Verona O., Nuovo Giron. Bot. Ital., N.S., **40**, 225—229, (1933). — Verona O. e Ciferri R., Atti Istit. Bot. Univ. di Pavia, **10**, ser. IV, 241—255, (1938). — Verona O., Giorn. di Batt. e Immunol., **22**, 995—1006, (1939). — Vuillemin P., C. R. Acad. Sci., **150**, 882, séance 4 Avril, (1910). — Vuillemin P., Les Champignons parasites et les mycoses de l'homme. Lechevalier, Paris, (1931).

La *Mycocandida pseudotropicalis* (Cast.) Cif. et Red.

Studio sperimentale su le caratteristiche morfologiche, colturali, biochimiche e patogenetiche del micete

del

Giuseppe Benedetti

(*Dall'Istituto di Patologia Medica e Metodologia clinica, R. Università di Pisa*)

Con 6 fig. con la tavola XIII

(1.IV.1941.)

Introduzione.

Nel 1938 ho illustrato un caso di broncopneumomicosi manifestatasi in una giovane donna che era stata ricoverata nel nostro Istituto per brucellosi melitense, e che aveva presentato fin dall'inizio i segni di una localizzazione broncopneumonica di natura non chiara. Lo studio del micete isolato dalle vie respiratorie dell'inferma e specialmente l'analisi della micromorfologia e del biochimismo, mi permisero di affermare trattarsi di una *Mycocandida pseudotropicalis* (Cast.) Cif. et Red.. Completai lo studio clinico e parassitologico del caso con estese ricerche sull'azione patogena del micete, che risultò costantemente patogeno per il coniglio, la cavia e il topolino bianco.

Mi sembra oggi opportuno ritornare sulla questione, col particolare intento di illustrare le proprietà biologiche, le caratteristiche colturali e le attività patogenetiche del ceppo da me isolato; ho infatti continuato a studiarne le caratteristiche colturali e l'attività patogena, poichè trattasi di una specie non frequente ad incontrarsi nei nostri climi e nelle nostre regioni. Ricorderò che, illustrando allora questo caso, giunsi alla diagnosi di micosi broncopolmonare pura e primitiva dopo aver escluso, con argomenti di sufficiente peso, che potesse trattarsi di una infezione micosica discendente dalle prime vie respiratorie. Infatti nell'ammalata si era avuta la fugace comparsa di placche biancogrigiastre a carico della mucosa dell'orofaringe. Pur avendo facilmente dimostrato che tali placche orali non erano costituite da miceti, bensì da cocchi banali e da detriti organici, e che quindi poteva escludersi il mughetto, in ogni modo fin da allora sostenevo che „la presenza di un tipico mughetto buccale, in caso di broncopneumomicosi ‚non è un elemento sufficiente a stabilire con certezza l'origine discendente della malattia polmonare".

A proposito del mughetto ricordavo allora come Ciferri, Redaelli e Cavallero in un lavoro recentissimo, comparso pochi mesi prima del mio (giugno 1938), avessero raccolto oltre 100 sinonimi del cosidetto „*Oidium albicans*" di Robin. In tale studio monografico sul fungo del mughetto gli Autori sostengono l'opportunità di prescegliere per tale fungo l'appellativo di *Mycotorula albicans*; ed è interessante notare che tra i numerosi sinonimi ritrovati, in una vastissima letteratura, non figura la *Mycocandida pseudotropicalis*. Evidentemente ciò non solo conferma la rarità della specie isolata nel mio caso, ma ci fornisce anche un ulteriore argomento, per dirimere il sospetto che la localizzazione polmonare da me studiata potesse essere in rapporto con una diffusione di un saprofitismo orale, cioè di un banale mughetto.

Più recentemente (1939), dopo la pubblicazione del mio lavoro, è comparso un altro contributo allo studio dei rapporti intercorrenti tra *Mycotorula albicans* e *Mycocandida*

pseudotropicalis (Verona e Malaguzzi-Valeri). Si tratta di uno stipite di *Mycocandida pseudotropicalis* (Cast) Cif. et Red., esattamente sovrapponibile a quello da me descritto in precedenza, per caratteristiche morfologiche e per proprietà biologiche e fermentative.

Gli AA. non riferiscono sul quadro clinico presentato dall'infermo: con opportune ricerche ho potuto però stabilire che il micete era stato isolato dalle feci di un bambino di 5 anni affetto da micosi intestinale, tra il 1936 e il 1937, proveniente dalla stessa regione alla quale appartiene la paziente da me studiata (provincia di Pisa). Pare che si trattasse di un reperto misto, trovandosi nel materiale fecale insieme con la *Mycocandida pseudotropicalis* anche la *Mycotorula albicans* ed un altro micete. La *Mycotorula albicans* fu trovata presente anche in foci di carie dentaria nello stesso infermo e nella stessa epoca (Saggese). Non furono eseguite reazioni di ordine immunitario con i ceppi isolati. Gli AA. hanno sperimentato nell'animale la patogenicità del micete studiato: dopo iniezione intravenosa si è avuta la morte dell'animale in 24 o in 48 ore, a seconda delle quantità inoculate.

Storia della Mycocandida pseudotropicalis.

Nel 1910 Castellani isolò per primo questa nuova specie in casi di broncomicosi osservati ai tropici (Ceylon). Egli classificò il fungo, secondo la terminologia medica in uso, come *Monilia pseudotropicalis*. E'anche suo merito l'aver per primo richiamato l'attenzione sulla fermentazione del lattosio e di averla ritenuta quasi esclusiva da parte di questa specie. Sotto questo termine troviamo citato il micete nel „Manual of Tropical Medicine" di Castellani e Chalmers (1913) e nel recente „Manuale di Clinica Tropicale" di Castellani e Jacono (1937).

Tuttavia lo stesso Castellani nel 1911 abbandonava temporaneamente il termine generico di *Monilia*, per sostituirlo con quello di *Endomyces*. Nel Centralblatt für Bakteriologie 1911 (I Abt., Bd. 58, H. 3) si parla infatti di tre stipiti di *Endomyces pseudotropicalis*.

Secondo Castellani e Jacono la *Monilia pseudotropicalis* differirebbe dalla *tropicalis* e dalla *paratropicalis* per la coagulazione del latte e la fermentazione del lattosio.

Berkhout (1923) e Basgal (1931) trasferiscono il micete nel genere *Candida*, e Basgal crea il binomio *Candida pseudotropicalis*.

Nel 1928, Ota aveva attribuito invece al micete il nome di *Miceloblastanon pseudotropicale*.

Nel 1932 Stoval e Bubolz, analizzando oltre 200 ceppi di cosidette *Monilia*, fissarono tre tipi fondamentali (I, II, III); la *M. pseudotropicalis*, insieme con la *M. albicans* apparterrebbe al II tipo.

Nello stesso anno Langeron e Talice danno un breve ma chiaro ragguaglio sugli aspetti morfologici e colturali del genere *Mycocandida*: la specie tipo è rappresentata — secondo gli AA. — dalla *M. mortifera*, descritta come *Candida mortifera* da Redaelli (1925), il quale l'aveva isolata dal contenuto di una caverna polmonare di un tubercolotico.

Nel loro studio di revisione delle torulopsidacee, Ciferri e Redaelli ristudiano il ceppo originale di Castellani, e ne delimitano esattamente i caratteri colturali, micromorfologici e biochimici (1935). Questi nostri Autori classificano il primitivo ceppo di Castellani nel genere *Mycocandida*, abolendo i numerosi termini generici, impropri e talora arbitrari, che a tale ceppo originale erano stati man mano attribuiti.

Il Dodge, nel suo Manuale di micologia medica, (1935) ha modificato la classificazione di questa specie, assegnandola ad un nuovo genere: *Castellania* e creando la combi-

nazione *Castellania pseudotropicalis* (Cast) Dodge. Tuttavia la proposta del Dodge non è stata accettata dalla maggior parte dei botanici.

Recentemente (1939) Diddens e Lodder, avrebbero trovato sporigeni due ceppi di *Mycocandida pseudotropicalis*: e tra essi anche il ceppo originale di Castellani, studiato e analizzato da Ciferri e Redaelli nel loro contributo del 1935.

La cosa — come giustamente fanno rilevare anche Verona e Malaguzzi-Valeri — non sorprende, dato che notoriamente si tende ad ammettere che i lieviti anascosporei o falsi lieviti rappresentino forme regredite di miceti superiori (ascomiceti), le quali, sotto l'influenza di particolari fattori, abbiano perso la attitudine a sporificare. Tale attitudine può ripristinarsi per ragioni e attraverso stadi non sempre precisabili. In base alla loro osservazione Diddens e Lodder trasferirebbero la specie nel genere *Saccharomyces* (*Saccharomyces fragilis* Jörgensen).

Ma naturalmente solo il giudizio ricavato da ulteriori indagini e la constatazione di una certa frequenza di forme ascofore nei ceppi che verranno man mano studiati, potrà giustificare l'assegnazione della nostra specie al nuovo gruppo. Per ora dobbiamo limitarci a rilevare come in numerosi ceppi, tra i quali di recente il nostro, e quello di Verona e Malaguzzi-Valeri, durante osservazione accurata e protratta (nel nostro caso datante ormai da ben tre anni) non sia comparsa mai traccia di ascospore.

* * *

E' oggi giustificato l'uso del nome generico *Mycocandida*? La risposta a questa domanda deve scaturire da una breve disamina della storia dei nomi generici dei miceti lievitiformi anascosporei provvisti di apparato filamentoso, storia tormentata per il numero notevole di contributi che in questi ultimi tempi hanno preso in considerazione l'interessante quanto difficile gruppo fungino.

Il Brumpt, (Précis de Parasitologie, 1936) all'inizio del capitolo sulle *Mycotoruleae*, premette un'importante nota informativa sulle differenze tra *Mycotorula* e *Monilia*.

Risalendo alle origini, si vede che il Vuillemin aveva incluso nel genere *Monilia* tre gruppi di funghi, „gruppo Gmelin", con la *Monilia fructigena* Persoon (1801) come specie tipo, „gruppo Woronin", con la *Monilia Linhartiana* Saccardo (1883), e „gruppo Bonorden" con la *Monilia Bonordeni* Vuill. (1911). Successivamente Berkout (1923) e poi Ciferri e Redaelli (1925 e 1929) e Langeron e Talice (1932) hanno messo in evidenza che i primi due gruppi comprendono forme con conidiospore, mentre soltanto il terzo gruppo („Bonorden") comprende funghi con blastospore; ed è noto che tra funghi conidioforei e funghi blastosporei non esiste alcuna parentela. Questi AA. hanno così stabilito che il termine di *Monilia* spetta solo ai funghi dei primi due gruppi, entrambi parassiti di vegetali, a spore disposte a catenelle basipete, a micelio settato e costituenti forme conidiche di ascomiceti.

Brumpt distingue anche, assai opportunamente, queste „monilie" vere dai blastomiceti del terzo gruppo, per la presenza in esse di un vero micelio che nasce da germinazione di una spora, assume l'aspetto di un lungo tubo, e solo in un secondo tempo si segmenta. Invece i blastomiceti lievitiformi possiedono solo uno pseudo-micelio.

Escluso il „gruppo Bonorden" dalle „monilie", Berkout fonda nel 1923 il genere *Candida*, ampliato e completato poi da Langeron. Nel 1929 Ciferri e Redaelli hanno istituito la sottofamiglia delle Mycotoruleae (fam. d. *Torulopsidaceae*) che corrisponde esattamente al primitivo „gruppo Bonorden" cioè a funghi fermenti provvisti di un apparato filamentoso.

Ciò nonostante ancor oggi in molti lavori si usa il nome generico *Monilia*, al quale viene aggiunto un „sensu medico", quasi vi potesse essere un'unica attribuzione per due entità micologiche distinte.

Il fungo qui in studio appartiene al gruppo dei lieviti detti asporigeni o falsi lieviti, in contrapposizione ai lieviti veri o sporigeni o saccaromiceti. Mentre questi sono considerati ascomiceti, essendo per essi nota da tempo la formazione delle ascopore, per i lieviti asporigeni tale processo è ignoto e di conseguenza essi sono annoverati fra i funghi imperfetti o deuteromiceti.

Come tali, secondo la classificazione di VUILLEMIN, che è prevalentemente seguita in micopatologia, questi funghi furono posti nell'ordine Thallosporales ,fam. Blastosporineae, per la loro caratteristica riproduzione per blastospore (spore aventi origine per gemmazione delle cellule madri, quasi sempre libere, rotonde od ovali. La cellula originata si distacca successivamente da quella che l'ha generata, divenendo simile ad essa).

Solo più recentemente tali funghi furono oggetto di attenti studi botanici, in base ai quali la loro affinità con i saccaromiceti risultò maggiore, al punto da farli considerare come forme in qualche maniera degradate da quelle in cui è nota la riproduzione per aschi. In base a questi studi la classificazione di VUILLEMIN è stata abbandonata e i generi in essa compresi sono stati scissi in nuovi generi con caratteri morfologici e culturali assai più definiti.

Riteniamo utile riportare da CIFERRI e REDAELLI (1935) il seguente prospetto schematico della classificazione dei lieviti asporigeni, che vengono riuniti nella superfamiglia delle Adelosaccharomycetaceae Guillermond (Blastomycetes Auctores).

Superfamiglia: Adelosaccharomycetaceae, Guillermond (Blastomycetes, Auctores)

Famiglia: Histoplasmaceae	Famiglia: Nectaromycetaceae	Famiglia: Torulopsidaceae			Artrosporeae
		Sottofam. Torulopsideae [1])	Sottofam. Mycotoruleae [1])	Sottofam. Trichosporeae [1])	
Genere	Generi	Generi	Generi	Generi	Genere
Histoplasma	*Sporobolomyces*	*Torulopsis*	*Blastodendrion*	*Trichosporon*	*Geotrichum*
	(*Eusporobolomyces*)	*Kloeckeria*	*Mycotorula*	(*Proteomyces*)	
	Nectaromyces	*Pytyrosporum*	*Candida*	(*Geotrichodes*)	
		Schizotorolopsis	*Mycocandida*	*Pseudomycoderma*	
		Schizoblastosporon		*Redaellia*	
		Trigonopsis			
		? *Asporomyces*			

[1]) Questa la nomenclatura usata dagli AA. nel 1935; in seguito alla convenzione che i nomi di sottofamiglia debbono avere la terminazione in „oideae", tali nomi appaiono corretti in Torulopsoideae, Mycotoruloideae, Trichosporonoideae.

„Adelos" significa „incerto", e con l'appellattivo di *Adelosaccharomycetaceae* si è voluto esprimere l'incertezza che regna sui rapporti di questa famiglia con i saccaromiceti. Il genere *Geotrichum*, costituisce il primo genere dell'ordine degli Artrosporei (Arthrosporineae Vuillemin) caratterizzati dalle forme di moltiplicazione per astrospore.

La sottofamiglia delle *Trichosporeae* del prospetto segna il gruppo di transizione fra l'ordine dei Blastosporei e l'ordine degli Artrosporei.

Il genere *Mycocandida* è stato fondato da Langeron e Talice nel 1932 in seguito ad uno studio analitico molto dettagliato di stipiti di Mycotoruloideae; esso è caratterizzato da un pseudomicelio molto sviluppato, abbondantemente e caratteristicamente ramificato, con blastospore allungate sino a piriformi formanti, pleurogenicamente, dei verticilli molto rudimentali e talvolta delle corte catenelle pleurogene. Vedremo che più tardi, nel complesso di contributi dello stesso Langeron con la collaborazione di Guerra, il nome generico *Mycocandida* cade in sinonimia con *Candida*. Ciferri e Redaelli hanno accettato questo genere inserendolo nella sistematica delle Mycotoruloideae (1935) come si vede dal surriferito schema.

Brumpt, nel suo trattato di parassitologia, per la divisione degli ifomiceti ricorda appena i concetti saccardiani e accetta invece pienamente la divisione di Vuillemin. Egli tratta delle Mycotoruleae (fam. Torulopsidaceae) accettando quasi totalmente la sistemazione delle famiglie e dei generi secondo Ciferri e Redaelli (1929). L'A. ricorda l'evoluzione delle ricerche sui vari generi appartenenti alle Mycotoruleae, e la fondamentale revisione fatta dai nostri due AA. agli studi di Will, fondatore del genere *Mycotorula* (1916), di Berkhout (1923), di Langeron e Talice (1932). Nella sottofamiglia delle Mycotoruleae, Brumpt comprende i generi *Blastodendrion, Candida, Geotrichoides, Mycocandida, Mycotorula, Mycotoruloides.*

Puntoni (1935) tratta dei generi *Candida, Mycotorula, Blastodendrion, Geotrichoides,* in un capitolo a parte, ricordando come essi, fino a pochi anni fa, venissero impropriamente compresi nel genere *Monilia*. Anche Puntoni, pur riconoscendo l'opera di riordinamento compiuta da Ciferri e Redaelli in questo gruppo, tende a discutere alcuni generi e sottogeneri, ad es. quelli di *Mycocandida* e di *Mycotoruloides* che tuttavia riferisce nelle moderne descrizioni morfologiche dei botanici.

Alla sistematica tracciata con tanta chiarezza nel 1935 da Ciferri e Redaelli e riferita sotto forma di chiavi analitiche nel prospetto sopra riportato sono state apportati negli anni successivi non pochi emendamenti.

Diddens e Lodder, in una nota del marzo 1939, rifacendosi dalla analisi del genere originario di Castellani (*Monilia*), criticano le successive classificazioni micologiche dei Deuteromiceti e si soffermano in particolare nella necessità di dividere le Mycotoruloideae in due soli generi: *Candida* Berkhout 1923 e *Trichosporon* Behrend 1890. Per la nostra specie essi accettano senz'altro il nome attribuitole da Basgal (*Candida pseudotropicalis*), e negano l'importanza di ulteriori aggiunte al genere *Candida*, nel quale fanno rientrare *Mycocandida, Mycotorula* e *Blastodendrion.*

Diddens e Lodder definiscono il genere *Candida* come caratterizzato 1) dalla presenza di pseudomicelio, con o senza micelio veramente settato, quest'ultimo in ogni modo sempre scarso; 2) dalla presenza di blastospore *distribuite per solito in modo diverso e caratteristico da specie a specie.*

Gli AA. negano la partizione del genere *Candida* e la aggiunta ad esso di altri generi, in base al fatto che esistono tutti gli stadi intermedi nei riguardi della distribuzione delle spore, la quale invece, secondo Langeron e Talice sarebbe così tipica da rendere riconoscibili i vari generi tra di loro. Tuttavia di recente anche Langeron e Guerra

avrebbero superato questo modo di vedere (1938). Gli AA. giungono alle seguenti conclusioni: è evidente che il genere *Candida* contiene varie specie distinguibili per i loro caratteri morfologici e microscopici e per le loro proprietà biochimiche. Ma il genere *Candida* ha, volta a volta, delle caratteristiche peculiari, che ne consentono lo smembramento in gruppi o sottogeneri:

1° *gruppo*: con pseudomicelio, talore accompagnato da vero micelio settato; blastospore di diversa forma, rotonde, ovali, allungate, ecc., non formazione di pellicola nell'estratto di malto; l'aspetto delle colture è cremoso o membranoso e non mai piatto e opaco; i poteri fermentativi sono presenti o assenti a seconda dei casi. Questo gruppo assai ampio contiene molte specie [tra cui gli AA. pongono la *Candida pseudotropicalis* (Cast.) Basgal].

2° *gruppo*: pseudomicelio raramente accompagnato da vero micelio, con blastospore cilindriche: si forma pellicola su l'estratto di malto. Le colture hanno spesso aspetto piatto e opaco. Ciascun micete del gruppo fermenta glucosio, fruttosio e mannosio, oppure il potere fermentativo è completamente mancante. La specie tipo di questo gruppo è la *Candida Krusei*.

3° *gruppo*: pseudomicelio con blastospore ovali o allungate: su estratto di malto e su mezzi all'alcool etilico si forma una pellicola secca e opaca, l'aspetto della coltura è almeno in parte opaco (spesso rugoso e polverulento); fermentazione di vari zuccheri, sviluppo di un forte odore di etere di frutta, assimilazione di nitrati e di nitriti. Il prototipo del gruppo è la *Candida pelliculosa*, Redaelli.

4° *gruppo*: pseudomicelio con blastospore diversamente distribuite; le culture sempre cremose e mai opache, presto presentano una tinta bruno-giallastra e cessano di crescere probabilmente per intensa produzione di acido; fermentazione di vari zuccheri. Prototipo: *Mycotorula intermedia* Krumbh. et Tauchanoff e varie specie di *Brettanomyces*.

A Diddens e Lodder si unisce presso di noi il Verona (luglio 1939) il quale, per quanto con minore assolutismo, si dichiara pure partigiano di una unificazione, soprattutto dei generi *Candida* e *Mycocandida*. A Verona sembrerebbe invece azzardata l'abolizione del genere *Mycotorula*, il quale realmente riveste una individualità spiccata. Dovendosi poi addivenire ad un genere unico, dovrebbe, secondo l'Autore, sopravvivere proprio *Mycotorula* e non *Candida*, essendo il primo un genere di istituzione anteriore, e perchè fissa anche meglio l'idea delle peculiari caratteristiche dei lieviti anascosporei di questo gruppo.

A Diddens e Lodder hanno risposto Ciferri e Redaelli (1939): essi non escludono una possibile unificazione di generi in uno solo (con grande vantaggio per la pratica di questo così difficile gruppo micologico), ma preferirebbero anch'essi, per vari motivi, il genere *Mycotorula* al genere *Candida*. Gli AA. auspicano una prossima soluzione della questione da discutersi in un Congresso Botanico internazionale.

Va tuttavia rilevato che, a fianco dei termini generici *Mycotorula* e *Candida* rimane in questione (non senza probabilità di fortuna) il termine di *Syringospora*. Esso era stato introdotto dal Quinquaud per indicare proprio la specie di Robin (*Syringospora Robini*) (1868). Nel loro recente studio monografico su questa specie Ciferri, Redaelli e Cavallero ricordano come di recente il Dodge (1935) abbia rivendicata la priorità di questo genere, in opposizione alla più numerosa corrente che adotta invece il nome generico creato da Will nel 1917 (*Mycotorula*). Ciferri e Redaelli, che pure hanno valorizzato al massimo il genere *Mycotorula*, riconoscono tuttavia che „il nome generico *Syringospora* è sicuramente il primo tra i nomi proposti che potrebbe essere valido per il fungo di

Robin, in quanto Quinquaud, negando la identità del fungo stesso con gli Oidii, credette giusto creare il nuovo nome generico; Quinquaud inoltre fu veramente il primo a disegnare e ad illustrare, anche se con interpretazioni errate, la morfologia di una Mycotorulea pel fungo del mughetto. Se Will avesse conosciuto il lavoro di Quinquaud, è probabile avrebbe usato (sia pure con opportuno emendamento) il nome generico *Syringospora* in luogo di *Mycotorula*".

Gli AA. non mancano tuttavia di far rilevare le incertezze a cui avrebbe dato luogo una tale scelta: „infatti il nome generico di Quinquaud è privo di diagnosi estesa, si riferisce a ceppi che ulteriormente non sono stati studiati nè conservati, che originalmente non sono stati coltivati se non su fette di limone e quindi senza il rilievo delle caratteristiche colturali più salienti, per una specie inoltre che, secondo l'Autore, avrebbe dovuto essere sporigena ...." Gli AA. concludono affermando che in base alle loro osservazioni ed all'analisi attenta di quelle di Langeron e Talice e di Talice e Mackinnon, sia da ritenersi valido il nome generico di *Mycotorula*, nei confronti di tutti gli altri termini proposti.

In attesa che un accordo possa portare in questa questione una soluzione logica (si tratta in ultima analisi di un semplice problema nomenclatoriale, trovandosi gli Autori concordi nella sostanza) io continuerò ad usare per il nostro micete, il binomio *Mycocandida pseudotropicalis* (Cast.) Cif. et Red.; mi affianco agli studiosi italiani nel sostenere l'opportunità di usare per le Mycotoruloideae il nome generico *Mycotorula*, pronto tuttavia ad uniformarmi ad un eventuale accordo per l'uso dei nomi generici *Candida* o *Syringospora*.

Caratteri morfologici e colturali di Mycocandida pseudotropicalis.

Nella sua nota sull'*Endomyces pseudotropicalis*, il Castellani (1911) si limitava a riferire le fondamentali caratteristiche morfologiche e colturali della specie. Egli affermava trattarsi, come per l'*Endomyces tropicalis* e *l'Endomyces paratropicalis*, di miceti grampositivi, „analoghi all'*Endomyces albicans*" se coltivati nei terreni solidi. Il fungo dà colonie bianche su agar, e si presenta sotto forma di spore con scarso e lieve micelio. Castellani descrisse allora 3 ceppi di *Endomyces albicans*, ceppi A, B, C. In questo primo tempo lo stesso Castellani ritenne che l'*Endomyces pseudotropicalis*, a differenza delle altre due specie (*tropicalis* e *paratropicalis*), non fosse patogeno per l'uomo.

Castellani per il primo riconobbe alla specie la capacità, relativamente specifica, di fermentare il lattosio.

La produzione di gas nel *lattosio* viene riferita anche nella tavola sinottica del manuale di Castellani e Jacono (1937), e qui la fermentazione di tale monosio appare non solo assolutamente specifica ,ma anche costante in ben quattro ceppi (I, II, III, IV).

Senza dilungarmi nel riportare le successive varie descrizioni della specie, riferisco quanto per essa scrivono Ciferri e Redaelli (1935).

Caratteri culturali: Colonia gigante dopo 15 giorni in agar glucosato Difco, a 22°C, bianca cremosa densa, con umbone centrale e strie radiali; margine liscio.

Caratteri micromorfologici: Lo sviluppo filamentoso è piuttosto tardivo, a temperatura ambiente. Per lungo tempo si hanno solamente corte catenelle di blastospore ovalari allungate gemmate, intensamente vacuolate; poi compaiono delle irregolari forme a bastoncello gemmanti; si vedono accenni a lunghi segmenti che si articolano ma che non portano che una blastospora terminale. Più tardi compaiono, nei terreni solidi, dei ciuffi di vegetazioni specialmente aeree, rarissimamente striscianti, che si elevano sulla colonia e che hanno i caratteri del genere *Mycocandida*, con qualche accenno a verticilli a tipo *Mycotoruloides*, però meno complessi.

Caratteri biochimici: fermenta costantemente glucosio, levulosio e saccarosio, quasi sempre lattosio e galattosio e forse pure inulina; non liquefà la gelatina. Habitat: isolata da materiale patologico vario, da affezioni dell'apparato tonsillare e polmonare, in Ceylon, Italia, S.U.A.

Come si vede sulla base dello studio di questa specie, la micromorfologia del genere *Mycocandida* può presentare degli accenni o dei veri aspetti di transizione con la morfologia dei generi *Mycotorula* e *Mycotoruloides*; tale reperto è stato confermato anche per il nostro ceppo. Ed era presente anche nel ceppo isolato da VERONA e MALAGUZZI-VALERI.

Queste affermazioni convalidano la moderna tendenza di fondere i generi delle Mycotoruloideae in un genere solo (vedasi la discussione già fatta in precendenza); il genere *Mycocandida*, che noi accettiamo per ora provvisoriamente, come si è detto, può essere ancora ritenuto valido considerando che le specie in esso comprese mostrano la caratteristica micromorfologia (come l'hanno fissata LANGERON e TALICE nel 1932) in modo prevalente sulle altre morfologie proprie invece dei generi affini.

Le figure 1, 2, 3, 4 (Pag. 270) mostrano le caratteristiche micromorfologiche peculiari dei singoli generi e permettono, con la comparazione delle stesse, il rilievo di quelle affini.

Osservazioni personali: Studio sperimentale della Mycocandida pseudotropicalis.

1. *Caratteri colturali.*

La colonia gigante in terreno Pollacci, [Tav. XIII fig. 1, *a*), *b*), *c*)] dopo 10 giorni circa a T. 25°C come a 37°C, si sviluppa in modo non uniforme, circolare, o allungata, talora a lobi, di colore bianco cremoso fino a bianco giallognolo (del colore del substrato), liscia, opaca. La parte centrale della colonia, sia essa unica sia dei singoli lobi, è leggermente sopraelevata, mentre verso i margini appare sottilmente striata in senso radiale; i margini sono sottili, molto fittamente frangiati.

In agar carota, dopo 10 giorni sviluppo c.s.; solo la colonia è più bianca, cremosa, lobata, con orli radiati e margini seghettati.

In agar glucosato BAYER, dopo 6 giorni a 25°C come a 37°C, si ha una colonia discretamente uniforme, circolare o allungata, non lobata, a contorno netto, striata in senso radiale, con umboni multipli centrali, di color bianco o bianco-avorio, piuttosto opaca.

Le colture „terreno POLLACCI " a 37°C in tubi ed a becco di clarino, sono a sviluppo rapido e abbondante (4 giorni) con colonia cremosa, bianco e bianco-crema, allungata; con centro umbonato e leggermente degradante ai margini che sono netti, non frangiati, lievemente raggiati. Sviluppo per circa 3 cm. In agar carota a 37°C, dopo 3 giorni, colonia bianca, cremosa, liscia, con margini leggermente striati senza umbone centrale, ma leggermente degradante verso la periferia. Sviluppo per circa 2 cm. In patata in fette, a 37°C dopo 3 giorni, colonia cremosa liscia con margini netti lobati, frangiati. Colonia di 2 cm di sviluppo. Su carota in fette, dopo 3 giorni a 37°C, come in patata; ma il colore è più accentuato; colonia di 2,5 cm di sviluppo, con contorni più netti che nel precedente terreno. In „RAULIN al nitrato", dopo 3 giorni a 37°C, il liquido è fortemente intorbidato; agitando si osservano filamenti nubecolari che in riposo si depositano sul fondo in ammassi fioccosi bianchi. Su agar-sangue di cavallo, scarso sviluppo dopo 5 giorni a 37°C; colonie stentate, liscie, cremose, ma sottili. Su agar-sangue umano, sviluppo scarso dopo 5 giorni a 37°C. Su terreno di GORODKOWA, non formazione di aschi.

In acqua peptoglucosata, dopo 3 giorni a 37°C, si ha un forte intorbidamento con deposito sul fondo, bianco cremoso. In acqua pepto-amidata, dopo 3 giorni a 37°C, modesto deposito a nubecola sul fondo, bianco-cremoso. In acqua pepto-glicogenata, dopo 3 giorni a 37°C, ancor più scarso intorbidamento al fondo. In inulina, dopo 3 giorni a 37°C, nessun deposito al fondo: scarsa pellicola in superficie. In acqua di malto non si ha formazione di velo in superficie. Lieve intorbidamento e lieve deposito al fondo.

Micromorfologia tipica

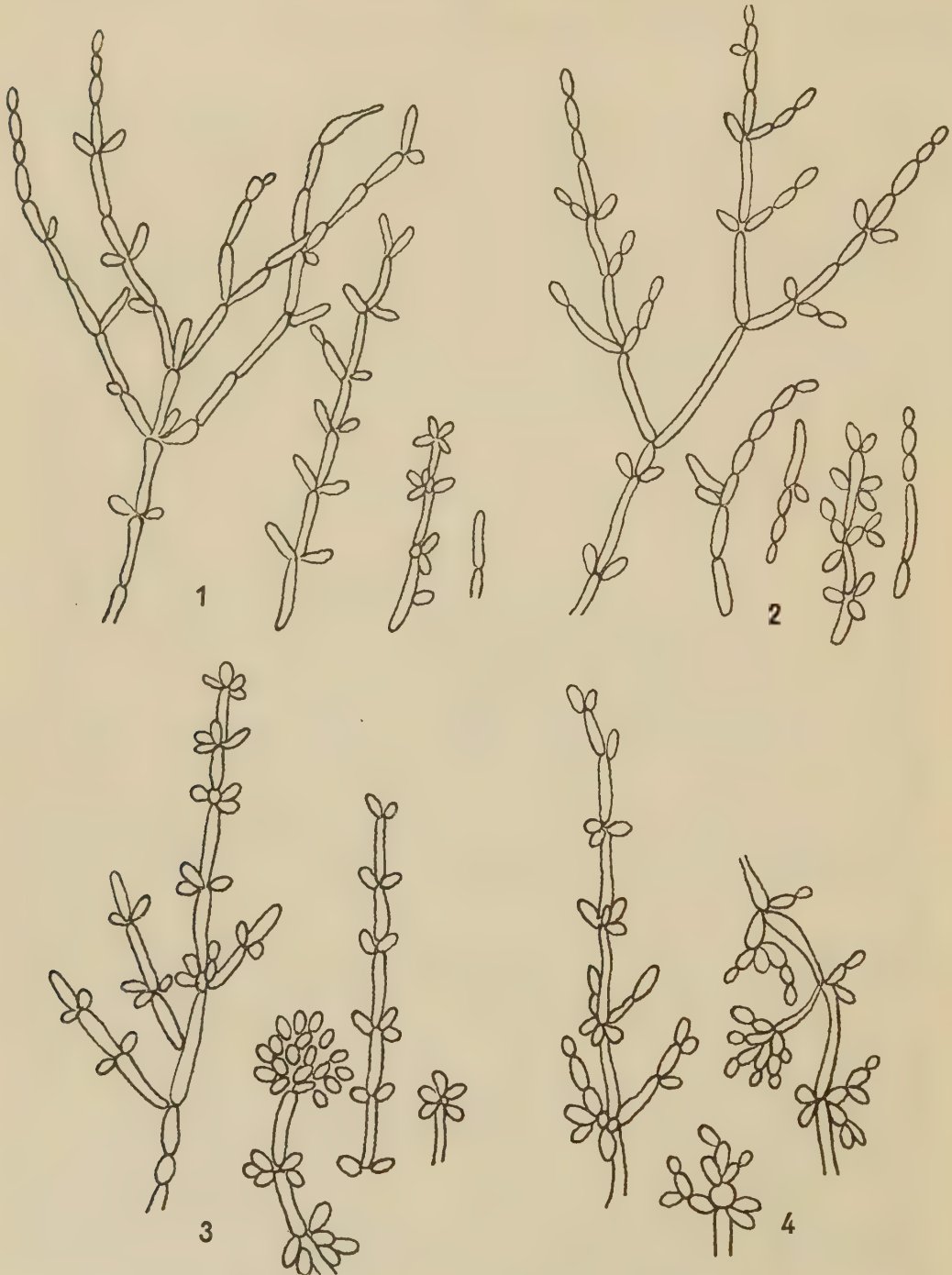


Fig. 1. Micromorfologia tipica del Genere *Candida*.
„ 2. Micromorfologia tipica del Genere *Mycocandida*.
„ 3. Micromorfologia tipica del Genere *Mycotorula*.
„ 4. Micromorfologia tipica del Genere *Mycotoruloides*.

2. *Caratteri micromorfologici.*

I prelevamenti in vecchie colture su „terreno POLLACCI" e agar carota mostrano blastospore ovali, di 4—5 × 2.5—3 μ, blastospore rotonde di circa 3—4 μ, clamidospore rotonde con corpo centrale rifrangente, di circa 8—10 μ di diametro. Dopo passaggio in terreni solidi, con la tecnica della microcultura, si osserva dopo 12—24 ore, prevalenza delle blastospore ovali o rotonde, predominanti in senso assoluto su scarso accenno di pseudomicelio, costituito da rare blastospore allungate e cilindriche (fig. 2).

Dopo 36 ore si inizia lo sviluppo dell'apparato filamentoso, sviluppo che è più o meno tardivo (fig. 3). Da questo momento in avanti si colgono gli aspetti caratteristici per il genere, i quali più tardi tendono ad apparire meno tipici per il sovrapporsi di atteggiamenti morfologici di altri generi affini. (fig. 4).

Gli elementi pseudomiceliari che portano le spore misurano 12.5—15.5 fi; sono scarsamente ramificati, con spore prevalentemente opposte ma simili; a verticilli tripli e quadrupli, ed in seguito raffiguranti piccoli ammassi globosi. All'estremità del filamento si trovano una o due spore.

3. *Caratteri biochimici.*

Gelatina: non fluidificazione anche dopo 10 giorni a 18°C. Bolla dopo 30—40 giorni.

Coagulazione del latte: negativa.

Cambio della reazione: pH in Raulin da 7,0 a 5,8 dopo 15 giorni.

Determinazione del punto isometabolico: Si allestiscono tre serie di palloni contenenti ciascuno quantità uguali di soluzione peptoglucosata secondo GRIMBERT. Essendo il pH di partenza uguale a 6.50 si preparano, acidificando con acido fosforico o alcalinizzando con carbonato sodico, tre serie di 6 palloni a pH progressivamente crescente, da pH 3 a pH 8. Si sterilizza in autoclave, indi si semina il fungo in ogni pallone della serie. Si saggia il pH di 15 in 15 giorni in ogni campione di una serie. Il fig. no. 5 dimostra come al 30° giorno si sia raggiunto il punto isometabolico (pH = 6), e da tale epoca appaiono trascurabili le variazioni del pH nei vari elementi della serie.

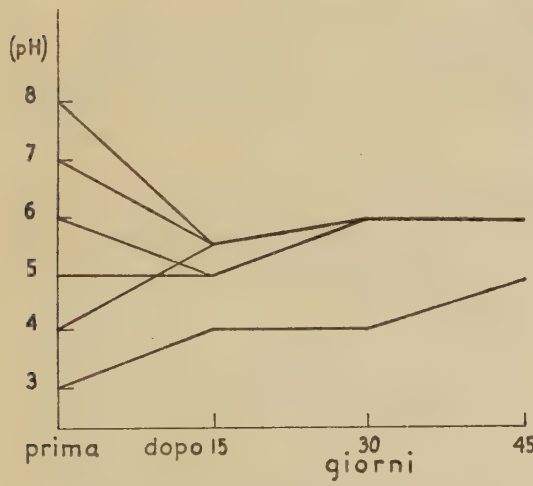


Fig. 5.
Punto isometabolico a pH 6 dopo 30 giorni.

Fermentazioni: Il fungo fermenta dopo 4 giorni attivamente: glucosio, levulosio, galattosio, *lattosio*, mannosio, maltosio, saccarosio. Non fermenta nè amido, nè glicogeno, nè destrina, nè inulina. (Tabella I).

Assimilazioni (Tecnica di BEJIERINCK):

a) Assimilazioni di carbonio da fonti idrocarbonate: ottima dal glucosio e saccarosio; buona da lattosio, maltosio, levulosio e galattosio; discreta dall'amido e dal glicogeno; scarsa da mannosio e inulina.

b) Assimilazioni dell'azoto da fonti azotate: buona dal nitrato potassico; buona dal nitrito potassico; buona dal solfato d'ammonio; più che buona dalla asparagina; abbondante dal peptone e dall'urea. Le sostanze organiche sono assimilate più prontamente delle inorganiche.

c) Viene poi eseguito uno studio comparativo dello sviluppo del micete (in piastre con l'analisi del comportamento della colonia gigante, ed in tubi a becco di clarino) in terreni ricchi di glucosio, di amido e di glicogene (pH 6,5 costante). Da queste prove è risultato che, a parità di concentrazione di carboidrato e di condizioni ambientali, l'„optimum" è fornito dal glucosio. La crescita sia in terreno con amido come in quello con glicogene è di gran lunga meno rapida e rigogliosa (colonie stentate ed atipiche nei caratteri morfologici e volumetrici). L'amido costituisce un mezzo relativamente più adatto rispetto al glicogene.

d) Si esegue anche il dosaggio chimico qualitativo e quantitativo degli zuccheri

TABELLA I: Caratteristiche biochimiche.

Autori	coagulazione latte	Fermentazioni idrocarbonate: Glucosio	Levulosio	Maltosio	Galattosio	Saccarosio	Lattosio	Mannosio	Dulcite	Destrina	Amido	Glicogene	Raffinosio	Arabinosio	Adonite	Inulina	Sorbite	Intorbidam. brodo	Intorb. acqua pept.	Produzione indolo	Fluidif. gelatina	Siero	Pellicola su malto
Castellani e Chalmers . .	+	+	+	—	+	+	+	—	—	—			—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Castellani e Jacono 1° ceppo	+	+	—	+	+	+	+	—	—	—			—	+	—	—	—				—	—	
2° „	—	+	—	+	+	+	+	—	—	—			—	—	—	+	—				—	—	
3° „	+	+	—	+	+	+	+	—	—	—			—	—	—	+	—				—	—	
4° „	—	+	—	+	+	+	+	—	—	—			+	—	—	+	—				—	—	
Ashford		+	+	+	+	+	+			—													
Verona-Malaguzzi Valeri	—	+	+	+	+	+	+	+													—		—
nostro ceppo . .	—	+	+	+	+	+	+	+		—	—	—				—		+ al fondo	+ al fondo	—	—	—	—

nel sustrato prima e dopo lo sviluppo del micete. La prova è fatta in matracci con terreni liquidi (sol. peptonata con l'aggiunta di glucosio, amido, glicogene al 3 %, pH di partenza = 6,5) ed i risultati si hanno nella Tabella N°. 2 e nel fig. no. 6.

Nota: *Per il dosaggio dell sostanze zuccherine nel terreno liquido* si sono seguiti i seguenti metodi:

a) per il *glucosio*: dosaggio quantitativo col *reattivo di* FEHLING.

b) per l'*amido* e per il *glicogene*: dosaggio quantitativo col *metodo di* SLOSSE opportunamente modificato.

Tecnica: Dopo aver filtrato il terreno liquido, sì da escludere la presenza di elementi fungini, si preleva 1 cc. esatto del filtrato e lo si passa in un robusto provettone corto: si aggiungono 10 cc di acqua, indi 0,67 di HCl concentrato. Si tappa il provettone con sughero traversato da lunga canna di vetro e si pone il provettone a bollire a „bagno maria" per un'ora, col sistema del distillatore a ricadere. Si lascia poi raffreddare e riposare per qualche ora, indi si travasa tutto in pallone tarato da 250 cc lavando per 4 volte il provettone con 20 cc di H_2O distillata.

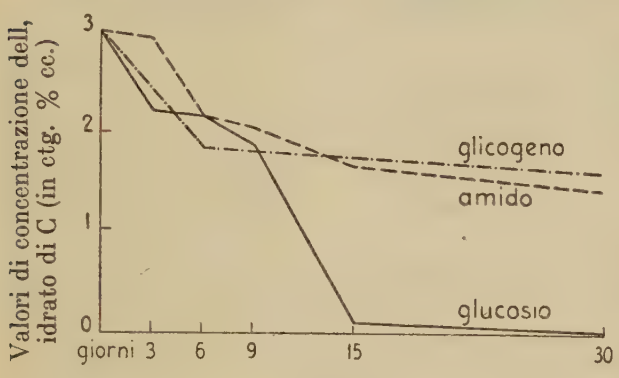


Fig. 6.

Si neutralizza (senza usare fenolftaleina) con soluzione di carbonato di soda fino ad ottenere pH 7 (a tale scopo mi sono servito delle cartine MERCK per la determinazione rapida colorimetrica del pH). Indi si porta a 250 cc esatti con acqua distillata.

Su 2 cc di tale liquido finale, che deve presentare aspetto limpido e incoloro, si pratica il *dosaggio del glucosio sec.* FOLIN *e* WU. Poichè si parte da una soluzione da saggiare che contiene il 3 % di idrocarbonato, e poichè si sa che ponderalmente monosi e poliosi si corrispondono, ho creduto opportuno usare una soluzione campione di glucosio al 0,12‰.

Infatti i 250 cc cui si arriva a termine contengono ctg. 3 di zucchero; quindi la concentrazione della soluzione campione più adatta per dare colorimetria identica, con dosi uguali, è appunto una soluzione che contenga gr. 0,03 di glucosio su 250 cc, cioè ctg. 12 su 1000 cc. In tale modo la lettura colorimetrica di cifre uguali per la soluzione controllo e per quella in esame, ci permette di dire che la concentrazione iniziale di idrocarbonato non è nel terreno cambiata. Eventuali variazioni del tasso zuccherino in più o in meno verranno d'altro lato valutate con sufficiente precisione.

Il metodo SLOSSE originale, che ho seguito secondo i riferimenti di CONDORELLI e con alcune modificazioni consigliatemi dalla particolare natura delle ricerche che mi interessavano, applica al dosaggio finale del glucosio derivante dall'idrolisi del polisaccaride il micrometodo di BANG. Ho trovato sufficientemente esatto per il mio scopo il metodo colorimetrico di FOLIN e WU data anche l'elevata concentrazione in zucchero dei liquidi che dovevo analizzare.

Ho tenuto conto in ogni prova dell'aspetto morfologico delle culture e del loro tasso zuccherino; sia nei riguardi dello zucchero di partenza sia nei riguardi di zuccheri eventualmente prodottisi per azione enzimatica del micete. Infine ho cercato, attraverso cifre ottenute con la lettura microscopica in una camera micrometrica a volume noto, di stabilire quantitativamente l'aumento delle spore e dei frammenti di pseudomicelio nella sospensione colturale liquida. A tale conta provvedevo naturalmente prima di filtrare il terreno per il dosaggio chimico e dopo aver energicamente agitato i palloncini sì da ottenere sospensioni omogenee in ogni loro parte.

4. *Caratteri patogenetici.*

I risultati delle ricerche immunodiagnostiche, cliniche e sperimentali mi permettono di affermare che il fungo isolato dimostrava, sia nella paziente sia negli animali di laboratorio, evidenti proprietà antigene. Ebbi infatti nell'inferma sierodiagnosi positiva

TABELLA II.

Tempo	Terreno glucosato (*glucosio* 3%)	Terreno amido (*amido* 3%)	Terreno glicogene (*glicogene* 3%)
dopo 3 giorni	Lieve intorbidamento al fondo del pallone. Spore 15.000 per mm³. Scarso pseudomicelio. *Glucosio*: 2,27%.	Lievissimo intorbidamento al fondo. Spore 5.000 per mm³. Scarso pseudomicelio. *Amido*: 2,90%. *Glucosio*: assente.	Lievissimo intorbidamento al fondo. Spore 3.000 per mm³. Scarso pseudomicelio. *Glicogene*: 2,40%. *Glucosio*: assente.
dopo 6 giorni	Forte intorbidamento deposito al fondo. Non pellicola in superficie. Spore: 22.000 mm³. Pseudomiceli 2.000 per mm³. *Glucosio*: 2.22%.	Scarso intorbidamento al fondo. Non pellicola in superficie. Spore 18.000 mm³. Scarso pseudomicelio. *Amido*: 2.20%. *Glucosio*: assente.	lieve intorbidamento diffuso. Spore 9.700 mm³. Scarso pseudomicelio: 350 per mm³. *Glicogene*: 1.82%. *Glucosio*: assente.
dopo 9 giorni	Forte intorbidamento deposito al fondo; pellicola in superficie, ma assai tenue. Spore 30.000 mm³. Pseudomicelio: 3000 per mm³. *Glucosio*: 1,92%.	Abbondante intorbidamento cremoso al fondo; netta pellicola in superficie. Spore: 21.000 mm³. Pseudomicelio 150 per mm³. *Amido*: 2,10%. *Glucosio*: assente.	Evidente deposito granlare al fondo: scarsa pellicola in superficie. Spore 11.000 mm³. Pseudomicelio 100 per mm³. *Glicogene*: 1,90%. *Glucosio*: assente.
dopo 15 giorni	Diffuso intorbidamento al fondo; non pellicola in superficie. Spore 35.000 mm³. Pseudomicelio: 16.000. *Glucosio*: 0,50% pH: 5.	Abbondante deposito denso torbido al fondo. Denza pellicola in superficie. Spore 20.000 mm³. Pseudomicelio: 200 per mm³. *Amido*: 1.65 mm³. *Glucosio*: assente pH: 6.	Evidente deposito granuloso al fondo: evidente patina in superficie. Spore 15.000 mm³. Pseudomicelio: quasi assente. *Glicogene*: 1.70%. *Glucosio*: assente pH: 6.
dopo 30 giorni	Marcatissimo intorbidamento diffuso. Non pellicola in superficie. Spore: 37.000 mm³. Miceli: 18.000 mm³. *Glucosio*: assente pH: 5.	come sopra. Spore: 22.000 mm³. Pseudomiceli: 1200 mm³. *Amido*: 1,40%. *Glucosio*: assente pH: 6.	come sopra. Spore: 20.000 mm³. Pseudomicelio: 2000 mm³. *Glicogene*: 1,50%. *Glucosio*: assente pH: 6.

Nota: Nei terreni al glicogene e all'amido, e specialmente in quelli al glicogene, si osservano spore assai più minute e arborescenze di pseudomicelio assai più fini e stentate che non nel terreno glucosato. Solo in quest'ultimo si osserva la consueta tipica morfologia della *Mycocandida pseudotropicalis*.

Le differenze morfologiche vanno facendosi più spiccate nelle culture più vecchie.

Dalla fig. No. 6 risulta che la massima divergenza tra le tre curve di ciascuno zucchero, tra quelle del glucosio e quelle assai affini tra loro dell'amido e del glicogeno, fu osservata nel periodo intercorrente tra il 9° e il 15° giorno di sviluppo.

ad un titolo abbastanza elevato, e negli animali inoculati cuti- e intradermoreazioni e deviazioni del complemento concordemente positive.

L'azione patogena delle specie è stata da me confermata anche per altra via, mediante lo studio anatomopatologico sistematico dei visceri degli animali inoculati (topo bianco, ratto bianco, coniglio, cavia). In ordine di recettività ho trovato il topolino bianco, il

ratto, la cavia, il coniglio. Quest'ultimo si è dimostrato talora iperresistente ed è stato preda di diffuse lesioni sistematiche rapidamente mortali in un solo caso nel quale l'animale era stato trattato con emulsione micotica di retrocoltura ottenuta dalle lesioni di animale di altra specie (cavia) nel quale la micosi aveva pure assunto decorso e carattere assai grave.

In generale le lesioni prodotte dal micete hanno presentato di preferenza l'aspetto della infiammazione proliferativa e granulomatosa, anche in animali venuti a morte piuttosto rapidamente. Ciò conferma la rapida organizzazione del granuloma micotico, osservata da qualche Autore.

Non sono mancate però vivaci manifestazioni essudative acute o subacute, soprattutto nell'ambito polmonare. Se in genere appare valido il concetto, comunemente accettato, che la malattia micosica acuta si accompagni ad alterazioni di tipo eminentemente essudativo, con fatti de flogosi sierosa o mucosa o mucopurulenta, e la micosi cronica invece a lesioni proliferative granulomatose, le presenti ricerche dimostrano non rare eccezioni a questa regola, soprattutto nel senso di rapide e acute reazioni istioidi locali proliferative, giganti e plasmacellulari, talora diffuse e sistematiche.

A lato dei due citati opposti quadri infiammatori, essudativo e proliferativo, presentati dall'animale inoculato con *Mycocandida pseudotropicalis*, ho spesso osservato imponenti aspetti necrotici, ad evoluzione ora acuta ora cronica, a carico di alcuni parenchimi e soprattutto del parenchima epatico. In qualche caso al grave quadro necrotico, preceduto e accompagnato spesso da metamorfosi albuminoidea, grassa e da degenerazione amiloidea, faceva riscontro la presenza di spore e di pseudomicelio nell'organo; in tali casi spesso la retrocoltura ha confermato la mantenuta vitalità del micete a distanza di settimane e mesi dall'inoculazione.

In base a tali reperti ritengo che a lato dei citati aspetti di reazione infiammatoria, acuta e cronica, essudativa e di proliferazione, si debba parlare anche di frequenti e gravi aspetti disintegrativi e necrotici di natura prevalentemente ed essenzialmente tossica, espressione dell'azione tossica del micete „in situ" e a distanza.

Il ceppo isolato ha dimostrato un caratteristico tropismo polmonare non impugnabile anche con la critica più severa.

Nell'apparato respiratorio si sono prodotte, in rapporto con le diverse vie die inoculazione, o lesioni ascessuali necrotiche, o lesioni ematogene di tipo embolico, lesioni broncopolmonari o polmonari, lesioni bronchitiche diffuse e circoscritte, purulente, fibrinose ed emorragiche, a decorso più o meno acuto. Tra le lesioni a tipo più cronico è stato rappresentato, con grande varietà di aspetti, il tessuto di proliferazione granulomatosa: talora con più o meno tipici elementi nodulari isolati, talora con irregolari e diffuse trame sinciziali di cellule gigantosimili, epitelioidi, linfocitoidi, e plasmacellulari, sparse su un fondo di attiva proliferazione istioide.

La imponente diffusione e localizzazione del fungo ai muscoli scheletrici, al miocardio ed al fegato, rilevata in qualche caso con particolare intensità, mi ha fatto pensare alla eventuale possibilità che questi organi costituiscano un „locus minoris resistentiae" all'impianto del blastomicete, a causa del loro alto contenuto in glicogeno. E' nota infatti la favorevole azione dimostrata dai substrati riccamente idrocarbonati nei riguardi della vegetazione dei lieviti asporigeni. In questo senso ho condotto alcune ricerche di ordine sperimentale e colturale, che fanno parte della presente nota, e che furono sopra brevemente commentate.

In quasi tutti i casi in cui fu praticato l'esame istologico del pancreas, fu rilevata la presenza frequente del micete nel tessuto esocrino, con parallele alterazioni parenchimali e connettivali dell'organo. Ciò porterebbe a rigettare il principio di una „immunità pancreatica" ai miceti, secondo quanto finora si era ammesso.

Nella milza di regola la infezione a decorso cronico o subacuto ha provocato più o meno spiccata tumefazione, con proliferazione mesenchimale della polpa e con ipoplasia dei follicoli; il quadro opposto, di iperplasia dell'apparato follicolare con riduzione e aplasia degli elementi della polpa e del connettivo stromale, si è avuto invece nelle forme evolutive con quadro settico. La proliferazione istioide dell polpa ha presentato di regola aspetti analoghi a quelli rilevati nel polmone, con la differenza di un rarissimo reperto di elementi gigantosimili.

Ulteriori recenti indagini su animali lungamente sopravvissuti alla infezione da *Myco-*

candida, perchè trattati con dosi refratte in modo da evitare i quadri sopra riferiti, mi hanno permesso di riconoscere il frequente istituirsi di quadri di mesenchimosi sistematica, e più tipicamente a carico del sistema emocitopoietico, e tali da giustificare l'appellativo di *reticoloendoteliosi micotica*. Infatti per tale via ho ottenuto quadri di spiccata epatosplenomegalia, con alterazioni midollari ed ematiche caratteristiche.

Non mi diffondo nella discussione dei reperti riferiti per esteso in una mia recente pubblicazione; ricordo solo come dal complesso delle ricerche si tragga impressione che, nella sistemica reazione mesenchimale, oltre agli organi emopoietici, anche il polmone si dimostri più tipicamente colpito da processi di flogosi cronica a carattere istiosico, spesso molto pronunciati e di regola diffusi a tutto l'organo. In due osservazioni nel quadro di sistemiche reazioni plasmacellulari in un caso ed eosinofile nell'altro, nel polmone, ho rilevato chiari e bellissimi documenti di proliferazione plasmacellulare (diffusa a tutta la corteccia e al connettivo sottopleurico) e rispettivamente, eosinofila. Quest'ultima assumeva il caratteristico aspetto del cosidetto granuloma eosinofilo, tanto nel polmone quanto nella milza e nel fegato e nel midollo delle ossa, mentre mancava una eosinofila ematica rilevante.

5) *Sinonimia e diagnosi.*

MYCOCANDIDA PSEUDOTROPICALIS (Cast.) Cif. et Red., 1935.

= *Endomyces pseudotropicalis* Castellani, 1911.
= *Monilia pseudotropicalis* Castellani, 1913.
= *Atelosaccharomyces pseudotropicalis*, Froilano de Mello et G. Fernandez,1918
= *Candida pseudotropicalis* Berkhout, 1923.
= *Myceloblastanon pseudotropicale* Ota, 1928.
= *Candida pseudotropicalis* Basgal, 1931.
= *Castellania pseudotropicalis* Dodge, 1935.

„Colonia gigante in terreno Pollacci dopo 10 giorni a 250°C, subrotonda, talora con accenno a lobatura, bianca o biancogiallognola, cremosa e densa, con umbone centrale sopraelevato, liscia o solo con rare e lievi strie radiali. Margine liscio, sottile. Analoghi aspetti su agar glucosato Bayer, nelle stesse condizioni di coltivazione; su tale mezzo più evidenti accenni ad umbonatura centrale, con umboni più spesso multipli.

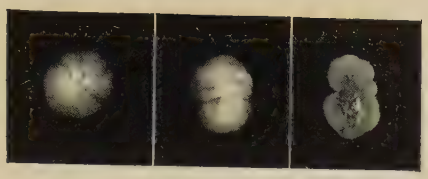
Caratteri micromorfologici tipici del genere *Mycocandida*, alquanto tardi a comparire e in parte dissimulati da accenno ad aspetti propri dei generi *Mycotorula* e *Mycotoruloides*.

Fermenta glucosio, levulosio, mannosio, maltosio, galattosio, lattosio, saccarosio; non fermenta invece i polisaccaridi (amido, glicogene, inulina, destrina). Non coagula il latte, nè fluidifica la gelatina. Nei terreni liquidi al malto non si forma pellicola in superficie. In terreni a diverso pH, dopo 30 giorni ed a temperatura ambiente, tende a stabilire un pH uniforme, intorno a 6. Assimila tutte le predette sorgenti idrocarbonate; e tra le azotate preferisce le sostanze organiche. Sviluppa più attivamente sui terreni glucosati che non sugli amidati e glicogenati: in ogni modo preferisce l'amido al glicogene. Tali polisaccaridi vengono scissi assai meno completamente e rapidamente rispetto al glucosio.

Patogena per l'uomo, però in senso relativo; è patogena per gli animali di laboratorio. Dall'uomo è stata isolata in casi di affezioni polmonari, tonsillari, intestinali (Ceylon, Italia, U.S.A.); da ricordare i quadri di broncopneumomicosi dell'adulto e di enteromicosi del bambino. Tra gli animali da esperimento risultano recettivi, in ordine di sensibilità: il topolino bianco, il ratto bianco, la cavia, il coniglio. In tali animali, con la cronica infezione a dosi refratte e per via alimentare, si sono provocate sistemiche reazioni mesenchimali (reticoloendoteliosi fungina), soprattutto a carico degli organi emolitopioetici."

Considerazioni conclusive.

Non commenterò partitamente i singoli risultati dello studio microbiologico da me condotto su un ceppo fungino che ho ritenuto di poter riferire alla specie „*Mycocandida pseudotropicalis*" (Cast.) Cif. et Red. Nella diagnosi che conclude la parte originale, ne ho già raccolte le fondamentali caratteristiche colturali, micromorfologiche, biochimiche



Fig, 1.

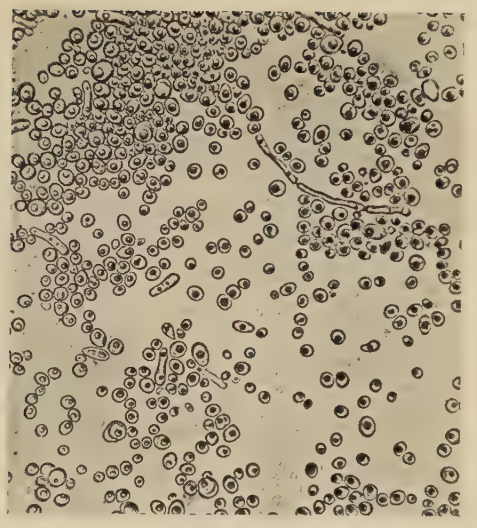


Fig. 2.

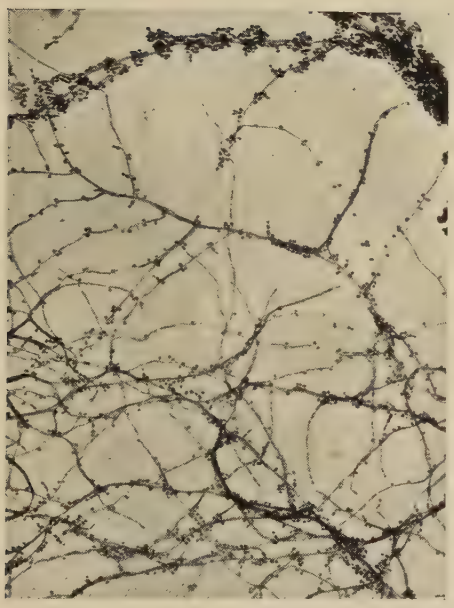
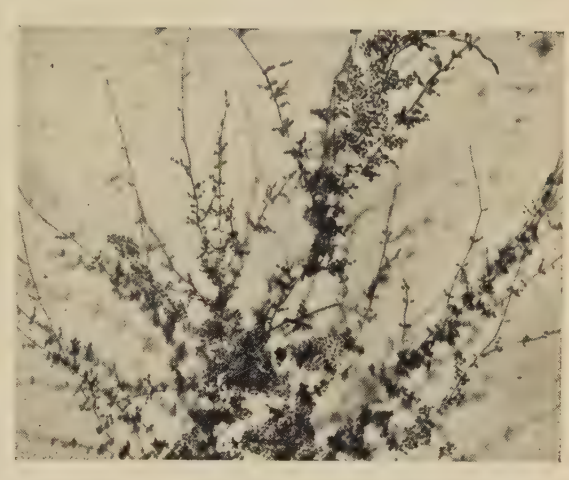


Fig. 3.



Fig, 4.

Fig. 1. aspetti della colonia gigante, *a*) e *b*) in agar glucosato dopo 6 giorni a temp. ambiente; *c*) in agar Pollacci dopo 10 giorni (grandezza naturale).
„ 2. micromorfologia dopo 24 ore di sviluppo in un sustrato liquido.
„ 3. microcoltura di 36 ore in sustrato liquido: sviluppo iniziale dello apparato filamentoso con cenni alle caratteristiche di *Mycocandida*.
„ 4. aspetto micromorfologico della vegetazione periferica di colonie in sustrati solidi; il quadro micromorfologico di *Mycocandida* è conclamato e tende a diventare complesso (*Mycotoruloides*, *Mycotorula*).

e patogenetiche. Qui desidero solo fissare i punti più salienti della questione riguardante lo studio e la sistematica di questo micete.

Nei confronti della nomenclatura, credo di dover riassumere i motivi che mi hanno indotto a mantenere, non ostante recenti dissensi, tanto il termine generico quanto il termine specifico, introdotti rispettivamente da Ciferri e Redaelli e da Castellani.

Per quanto riguarda la classe, mi è parso prematuro accettare senz'altro la tesi recentemente avanzata dagli Autori olandesi, che vorrebbero senz'altro riferire questo micete ai funghi perfetti o saccaromiceti, avendone osservate alcune fasi ascofore. Infatti le mie ricerche, concordi del resto con quelle di altri Autori italiani, non hanno confermato una tale evenienza. Del resto la *Mycocandida pseudotropicalis* può ben ritenersi la forma anascosporea del *Saccharomyces fragilis* Jörgensen.

Per quanto riguarda poi più strettamente la posizione generica, nei riguardi della classificazione dei lieviti anascosporei, non ho ritenuto necessario allontanarmi dalla sistematica proposta da Ciferri e Redaelli; ho perciò mantenuto il genere *Mycocandida* che mi sembra allo stato attuale per varie ragioni ancora accettabile; infatti la proposta di una unificazione dei vari generi compresi nella sottofamiglia delle Mycotoruloideae (proposta avanzata da Diddens e Lodder) non ha ancora incontrato il generale consenso ed una applicazione pratica. Mentre infatti gli AA. olandesi si pronunciano a favore del mantenimento del solo genere *Candida*, gli AA. italiani propendono per *Mycotorula*. E tra le due voci discordi, se ne leva una terza a favore del genere *Syringospora*, che sembrerebbe aver diritto di scelta a causa della sua priorità nel tempo. Poichè non ostante il fervore della discussione è impossibile per ora venire ad un accordo internazionale, mi sembra opportuno mantenere la „statu quo". D'altra parte tale unificazione dei vari generi *Candida*, *Mycocandida*, *Mycotorula*, ecc. non porterebbe a sostanziali chiarificazioni rimanendo validi, per quanto soggetti a quelle critiche e a quelle riserve che noi stessi abbiamo accettate, quei segni morfologici di transizione (e quindi oltre che di ravvicinamento di separazione) tra l'uno e l'altro genere.

Quanto alla specie mi è sembrato degno del massimo rilievo il rapporto intercorrente tra l'attributo di *„pseudotropicalis"* e la fermentazione *costante* del *lattosio*. Tale rapporto (fissato dal Castellani fin dal 1910) non sembra scosso dai recenti studi degli olandesi, i quali avrebbero trovata capace di fermentare questo monosaccaride anche la *Mycocandida pinoyisimilis*. Nostri Autori (Ciferri e Redaelli) negarono per questa specie la fermentazione del lattosio, che manca del resto anche per altre sue varietà (es. var. *Citelliana*). Esistono d'altro lato, oltre alla *M. pinoyisimilis* altre specie dello stesso genere per le quali è indiscussa l'assenza di fermentazione del lattosio: ad es. la *Mycocandida macroglossiae*, che sembra non avere potere fermentativo su nessun idrocarbonato. A questo punto è necessario soffermarsi brevemente a considerare il valore delle prove di fermentazione zuccherina, alle quali — secondo il mio parere — si è voluto troppo togliere valore, giudicandole con criteri dubbi o variabili.

Si è soprattutto detto che le attività fermentative tendono a modificarsi col tempo e risultano, ad esami ripetuti, infide e malsicure. La mia esperienza non mi permette di cancellare un tale asserto: certo è che, nel mio caso, le fermentazioni si sono mantenute tipicamente costanti in ripetuti controlli eseguiti a distanza di vari mesi durante circa quattro anni. Perciò si può concludere che, pur non potendosi negare una possibile variabilità nella costanza del fenomeno per le altre specie, per la *Mycocandida pseudotropicalis* *la fermentazione del lattosio è una caratteristica costante.*

D'altra parte, a dare maggior peso alle prove di fermentazione, induce nel mio caso il rilevato polimorfismo micromorfologico. Abbiamo infatti visto, concordemente con

osservazioni precedenti, che la morfologia cosidetta tipica del genere *Mycocandida* risulta *di regola* tutt'altro che tipica: o meglio che *la regola è data proprio dall'assommarsi di caratteristiche micromorfologiche ritenute, a torto o a ragione, tipiche di altri generi, e sopra tutto dei generi Mycotorula e Mycotoruloides.* Ed anche l'aspetto cilindrico allungato delle blastospore, con scarsezza di spore ovalari non è apparso per il mio ceppo un rilievo assoluto e costante.

Tali rilievi di morfologia atipica sono apparsi più evidenti negli stadi meno giovanili di sviluppo delle microculture, mentre in fasi precoci di sviluppo appare più chiaro il reperto di blastospore tipiche per la specie.

* * *

Per quanto riguarda il potere patogeno delle specie, riconosciuto da diversi autori dopo le prime osservazioni di Castellani, esso va inteso *in senso relativo* alla condizione di maggior o minor resistenza dell'individuo colpito. Si tratta, secondo la mia impressione, di una specie a scarso potere patogeno per l'uomo, nel quale tende a dare processi morbosi relativamente benigni, e favoriti, come nella mia ammalata, da altre condizioni morbose preesistenti o concomitanti all'episodio micosico.

Invece ritengo che la specie sia più nettamente patogena per l'animale e sopra tutto per i roditori di piccola taglia, nei quali ho visto prodursi caratteristici quadri morbosi locali o generalizzati, sia con la inoculazione acuta sia con la somministrazione cronica del micete, anche per via alimentare. Nel primo caso ho osservato di regola processi essudativi e necrotici specie in ambito polmonare, talora col quadro della broncopolmonite embolica suppurativa. Non sono stati rari i casi di rapida formazione di granulomi con l'inoculazione acuta del micete; di regola si è trattato di granulomi atipici, diffusi e non di tipico aspetto nodulare. Negli organi parenchimatosi (fegato, rene, miocardio) hanno prevalso i quadri degenerativi, di probabile origine tossica.

Con la lenta sensibilizzazione dell'animale ho invece ottenuto quadri di sistemica mesenchimopatia con particolare risentimento splenoepatico e linfoghiandolare. Ho a parte illustrato di recente questi interessanti quadri di reticoloendoteliosi fungina.

Con tutto ciò mi pare che debba restare aperto lo studio della patogenicità della specie nei confronti dell'uomo; ed è auspicabile a tale riguardo una estensione di ricerche cliniche e soprattutto anatomopatologiche. Per ora voglio ancora aggiungere un rilievo che a mio parere assume un certo significato, che cioè, per quanto appaia solo relativamente patogena per l'uomo (saprofita patogeno nel senso di Redaelli), la *Mycocandida pseudotropicalis* non è compresa nel lungo elenco dei miceti trovati dai vari Autori responsabili del banale „mughetto" saprofitario (vedi il lavoro citato di Ciferri, Redaelli e Cavallero).

* * *

Lo studio istopatologico sperimentale delle reazioni viscerali alla *Mycocandida pseudotropicalis*, mi ha dato lo spunto per alcune delle ricerche di ordine biochimico e parassitologico che fanno parte del presente lavoro. Fin dalle prime osservazioni sperimentali sul micete avevo infatti rilevato, oltre all'elettivo tropismo polmonare del ceppo isolato, anche una sua caratteristica tendenza a localizzarsi nel tessuto miocardico e muscolare striato. Ciò mi aveva indotto a prospettare l'ipotesi che il fatto osservato fosse da mettere in rapporto con la costituzione chimica di tali tessuti, ricchi in glucosio e soprattutto in glicogene, tali quindi da offrire un terreno „optimum" per un micete lievitiforme.

In realtà le ricerche oggi condotte mi hanno dimostrato che l'attiva localizzazione del fungo in tali visceri deve probabilmente porsi più che altro in rapporto con il loro contenuto in glucosio, cioè con l'attiva liberazione del glucosio che in tale organo si produce durante la fase glicogenolitica del ricambio glicidico. Infatti abbiamo sopra visto come il fungo mostri gravi difficoltà a depolimerizzare i polisaccaridi; infatti furono negative le prove di fermentazione del glicogeno (o dell'amido), e d'altro lato i terreni ricchi di glicogeno (o di amido) *ma poveri di glucosio* offrirono un substrato poco favorevole all'impianto e allo aviluppo rigoglioso del micete. Anzi possiamo ritenere che per questa specie siano relativamente più efficaci i poteri amilolitici rispetto ai poteri glicogenolitici. Ciò probabilmente è in rapporto alla frequenza e alla diffusione del micete nell'ambiente e alla sua qualità di saprofita o di parassita del mondo vegetale.

Riassunto:

L'A. ha isolato un ceppo di *Mycocandida pseudotropicalis* da un caso di broncopneumomicosi pura e primitiva in una giovane donna. Vengono illustrate le caratteristiche colturali, morfologiche e biochimiche del ceppo e sono riferite le ricerche immunologiche, cliniche e sperimentali anatomo-patologiche. Una indagine particolare è rivolta allo studio delle assimilazioni, in special modo dei carboidrati (glicogene, amido, glucosio). Dopo aver illustrato la storia della specie, l'A. ne discute la validità nomenclatoriale, la posizione sistematica in seno alle classificazioni dei lieviti anascosporei.

Zusammenfassung:

Der Autor hat einen Stamm der *Mycocandida pseudotropicalis* aus einem Fall reiner und primitiver Bronchopneumomykose bei einer jungen Frau isoliert. Es werden nun die kultivatorischen, morphologischen und biochemischen Charakteristica des Stammes erläutert und es wird über die immunologischen, klinischen und anatomisch-pathologisch experimentellen Forschungen berichtet. Ein besonderes Augenmerk ist auf das Studium der Assimilationen, vor allem der Carbohydrate (Glykogen, Stärke, Glykose) gerichtet. Nach einer Erläuterung der Artgeschichte diskutiert der Autor über die Gültigkeit der Nomenklatur und über die systematische Stellung zwischen den Klassifikationen der anascosporogenen Hefen.

Bibliografia:

Basgal W., Contributo a l'estudo dos blastomycoses pulmonares, (1931). — Benedetti G., Omnia Medica, Suppl. XVI, (11/12), (1938). — Benedetti G., Giornale di Clinica Medica, **21**, 18, (1940). — Benedetti G., Lo Sperimentale, (3), (1941). — Berkhout M., Die Schimmelgeschlachten *Monilia*, *Oidium*, *Oospora* on *Torula*. Tesi di Utrecht, (1923). — Brumpt E., Précis de Parasitologie, Masson (1936). — Castellani A., Centralblatt f. Bakter. I Abt., **58**, (3), 1911. — Castellani A. a. Chalmers A. J., Manual of tropical Medicine, Baillière, Tindall e Cox, London (1913). — Castellani A. e Jacono J., Manuale di chimica tropicale. Rosenberg e Sellier, Torino (1937). — Ciferri R. e Redaelli P., Arch. f. Mikrobiol., **6**, (1), 9—72, (1935). — Ciferri R. a. Redaelli P., *Mycotorula* vs. *Candida*: a plea Mycopathologia **2**, (2), (1939). — Ciferri R., Redaelli P. e Cavallero C., Mycopatologia **1**, (2), 115, (1938). — Condorelli L., Tecnica microchimica. Idelson, Napoli (1931). — Diddens H. A. a. Lodder J., Mycopathologia **2**, (1), (1939). — Diddens H. A. a. Lodder J., An appeal for unification of the generic taxonomy in the Mycotoruloideae. Mycopathologia **2**, (1), (1939). — Dodge C. W., Medical Mycology, St. Louis 1935. — Langeron M. e Talice R. V., Ann. de Parasitol. hum. et comp. **10**, 1, (1932). — Langeron M. et Guerra P., Ann. Parasitol. human. et comp., **16**, (1—2—5—6), (1938). — Ota M., Jap. J. of Dermat. a Urol., **28**, (1928). — Puntoni V. Manuale di microbiologia medica. Bucciarelli. Roma, (1935). — Eedaelli P., I miceti come associazione microbica nella tbc. polmonare cavitaria. Pavia, (1925). — Redaelli P., Tecnica micologica medica. Cappelli, Bologna, (1935). — Stovall W. D. e Dubolz A. A., J. inf. Dis. **50**, 73, (1932); J. publ. Health **22**, 493, (1932). — Verona O., Mycopathologia **2**, (2), (1939). — Verona O. e Malaguzzi-Valeri O., Mycopathologia **2**, (2), (1939). —

Das Immunitätsproblem bei den Mykosen des Menschen

von

P. Redaelli

(*Aus dem Institut für pathologische Anatomie, Kgl. Universität, Pavia*)

Mit einer Figur im Text

(1.V.1941.)

Wie wiederholt erklärt wurde, ist die Lehre von der Immunität notwendigerweise jene der Empfänglichkeit des Wirtsorganismus und ebenso jene der Virulenz der infizierenden Keime. Die als für den Menschen pathogen angesehenen Myceten (wir lassen hier die Probleme ausser Acht, welche sich auf die, für die Tiere und besonders für die niederen Tiere pathogenen Myceten beziehen) erreichen heute eine Zahl von mehreren Zehnern und wenn sie auch von dem systematischen Begriff, der hauptsächlich auf morphologischen Angaben fusst, vereint oder gruppiert werden, so müssen sie oft auf Grund ihrer biologischen Tätigkeiten als verschieden und voneinander abweichend betrachtet werden; dies hauptsächlich bezüglich ihrer biologischen Eigenschaften, welche die Virulenz und die Pathogenizität für die lebenden menschlichen Gewebe betreffen. Wenn man dann noch bedenkt, dass unter den in Untersuchung stehenden Myceten sich Gruppen befinden, die, ihrer Morphologie und Biologie nach, sich besonders den Bakterien nähern (die Aktinomyceten stellen in Wirklichkeit ein von den anderen Myceten sehr abweichendes „Phylum" dar) und solche, die hingegen den höheren Pilzen näherstehen (Mucoraceae, Askomyceten usw.), so wird die Aufgabe, Erscheinungen, welche eine gemeinsame Grundlage haben sollten, die aber doch wegen der morphologischen und biologischen Schwankungen der bestimmenden Prinzipien voneinander beträchtlich abweichen, in wenigen Seiten zu formulieren und in wenigen Schlussfolgerungen zu synthetisieren, umso schwieriger erscheinen. Angesichts einer solch starken biologischen Verschiedenheit der pathogenen Myceten, wechselt der Zustand der natürlichen Empfänglichkeit des Menschen und deshalb ist auch das Problem kompliziert.

Wir können uns nicht an die Immunitätsfrage heranmachen, ohne einen Blick auf das Problem der Virulenz und Pathogenizität der Mikromyceten getan zu haben. Wir müssen sogleich festhalten, dass wir recht wenig über die Faktoren der Virulenz und Pathogenizität dieser Lebewesen wissen, wenn sie die lebenden Gewebe des Menschen angreifen und verändern. Die Wissenschaft steckt in dieser Hinsicht noch in den Kinderschuhen; die bisher gesammelten Beobachtungen haben etwas Empirisches an sich, die Erscheinungen sind noch nicht bis auf den Grund untersucht worden und daher sind die uns zur Verfügung stehenden Angaben alles eher als erwiesen. Sogar das Problem der Virulenz der Keime, im allgemeinen, erweist sich als sehr kompliziert. Es handelt sich nicht um eine einzige und unveränderliche Eigenschaft dessen, der sie aufzeigt; die agressiven Eigenschaften müssen als verschieden und als auf die verschiedenen Mikroorganismen unregelmässig verteilt angesehen werden und die aus ihrer wechselnden Verbindungsart sich ergebenden Kombinationen können verschiedensten Charakter tragen.

Es ist unleugbar, dass der Parasitismus im allgemeinen (und für uns augenblicklich der Parasitismus der Myceten beim Menschen), als eine besondere Form von antagonistischer Symbiose zwischen dem Pilz und dem Organismus, vor allem auf den Fähigkeiten des Angreifers fusst, sich bei der Temperatur des Wirtes zu entwicklen und — was

auch noch wichtiger ist — sich auf seine Kosten zu ernähren. Diese Erscheinungen, welche die Anpassung des Pilzes, seine Animalisierung an die lebenden Gewebe von Mensch und Tier darstellen, sind für die Beurteilung der „wahren Virulenz", d.h. jener, die von der Wirkung von, für den Wirt allgemein agressiven und von der Biologie des angepassten Parasiten abhängigen Substanzen dargestellt wird, unentbehrlich. Das Experiment (man kann nicht gut einsehen, wieviel davon die Episode einer Spontaninfektion abweichen könnte) hat uns gelehrt, dass bei der ersten Berührung der Pilzmasse (des Keimes im allgemeinen) mit den Geweben des Wirtes, letzterer die Mittel der natürlichen Verteidigung, die im allgemeinen von aspezifischen mechanischen Erscheinungen dargestellt werden, in Bewegung setzt. Wenn der Pilz keine Möglichkeit zur Anpassung hat, so wird er abgesondert, vernichtet oder ausgeschieden, oder aber er wird von den allgemeinen auflösenden (lytischen) Kräften zerstört. Andernfalls ergibt sich, dass neben der Ausscheidung jener Pilzindividuen, die wegen ihres Aufbaus, biologischen Verhaltens und Alters unfähig sind, weiterzuleben, andere Pilze beobachtet werden, die im Wirtsorganismus Lebensmöglichkeiten finden. Wenn die thermophile Anpassung erreicht ist, so gründen sich alle Vorgänge des parasitären Lebens des Pilzes auf der sie regelnden Semipermeabilität der Pilzmembran, welche, in Abhängigkeit von der gleichmässigen osmotischen Konzentration der beiden in Symbiose sich befindenden Lebewesen, die Ernährung des Myceten möglich macht. Die Semipermeabilität wechselt natürlich je nach den verschiedenen Organen des Pilzes, nach den verschiedenen Stadien der Entwicklung, nach den verschiedenen Arten und rechtfertigt so zum Teil die verschiedenen Zustände, die wir jeweils feststellen. Im Grunde genommen sind die Erscheinungen gewiss nicht so einfach: Zahlreiche, besonders mit Schizomyceten angestellte Untersuchungen lassen eine Teilnahme der Gewebe des Wirtsorganismus an der tierischen Anpassung (Animalisierung) des Mikroorganismus erkennen; es handelt sich gleichsam um eine besondere, histogene Sensibilisierung, die den Anpassungsprozess fördert und erleichtert. Wir können nicht auf das spezifische Problem der Erscheinungen der tierischen Anpassung des Parasiten eingehen. Dieses wird anderenorts behandelt werden, da es hier nicht in besonderer und vorwiegender Weise zu jenen anderen Fragen in Beziehung tritt, welche wir hier auseinandersetzen wollen. Für die Zwecke unserer Abhandlung, für das Verständnis der immunitären Vorgänge, interessieren uns — mehr als die Anfangserscheinungen der parasitären Anpassung — jene, welche die Tätigkeiten betreffen, die der dem Wirtsorganismus angepasste Keim bei der Erhaltung, Fortschreitung und ganz allgemein bei der Entwicklung der Pilzkrankheit entfaltet. In erster Linie interessieren uns daher, als Ausdruck seiner Virulenz und Pathogenizität, die Produkte seines biologischen Verhaltens als pathogener Parasit, die Substanzen, mit welchen er die Gewebe des Wirtsorganismus angreift, demoliert und sensibilisiert.

Nach dem, was oben gesagt wurde, werden die Grundbedingungen des Parasitismus von dem Gleichgewicht, das zwischen den Lebensbedingungen des Pilzes und den vom Wirtssubstrat gebotenen herrscht, dargestellt.

Die einfachste Form besteht bei jenen Mikropilzen, die Parasiten sind, ohne virulent zu sein, aber immerhin etwas hervorrufen, was über eine einfache Tischgemeinschaft (Kommensalismus) hinausgeht, d.h. sie erzeugen Gewebsveränderungen mit der Ausbildung eines, wenn auch geringen und lokalen Krankheitszustandes. Es handelt sich um Myceten, deren Beziehung zum Wirtsorganismus nur durch die Möglichkeit, sich auf Kosten des parasitierten Gewebes zu ernähren, gegeben wird, ohne die Möglichkeit zu haben, deutlich wahrnehmbare oder immerhin nachweisbare agressive Wirkungen auszuüben, die durch lösliche Toxine und Endotoxine, durch Stoffwechselprodukte,

durch sensibilisierende, allergieerzeugende und immunisierende Faktoren, mit anderen Worten durch primäre und sekundäre Giftstoffe bedingt wären. Die gesamte Symbiose gründet sich einfach auf dem Ernährungsaustausch zwischen Wirtsorganismus und Pilzparasit, der ersterem keine wahrhaft schädlichen Produkte zurückerstattet. Der Wirtsorganismus beherbergt den Pilz und reagiert nur mit den Mitteln der natürlichen Verteidigungsfähigkeit; vielleicht wird auch nur ein Teil derselben in Aktion gesetzt und wahrscheinlich nur jener, der sich, ganz allgemein, nahezu trägen Fremdkörpern entgegenstellt. Wir finden ein deutliches Beispiel dieser elementaren Situation bei der *Rhinosporidiosis*: Es handelt sich um ein (häufig in der Nasenschleimhaut des Menschen, des Pferdes und der Rinder, seltener in anderen Schleimhäuten, wie die Bindehaut usw., lokalisiertes und anatomisch in Form von Polypen zum Ausdruck kommendes) Granulom, das von einem Pilz mit schwieriger systematischer Stellung, dem *Rhinosporidium Seeberi*, erzeugt wird. Die allgemeinen Milieubedingungen seines Lebens sind unbekannt, da es nur in den menschlichen und tierischen Geweben in parasitärem Zustand beobachtet wurde. Der Pilz findet sich in Form von Sporen, die sich vergrössern, und bis zur Umwandlung in Sporangien reifen, welche sich ihrerseits öffnen und Tausende von neuen Sporen freimachen, die im Stande sind, den Zyklus zu wiederholen. Viele dieser Sporen werden bei der Eröffnung des Sporangiums mit dem Nasenschleim entfernt, viele verbleiben in dem Gewebe, wo sie eine Reaktion von fibroblastischem absonderndem Charakter mit sehr spärlicher Anteilnahme verschiedener Entzündungselemente anregen. Der Patient zeigt keine allgemeinen Störungen und weist keine Sensibilisierungen, keine allergischen und immunitären Erscheinungen, sowie keine, wie auch immer gearteten serologischen Reaktionen auf.

Einen analogen Zustand, wenn auch mit Abweichungen bezüglich der Intensität der Reaktion von seiten des Wirtsorganismus, beobachtet man auch bei gewissen Mycetomen der Gliedmassen, bei bestimmten „Madurafüssen", deren Erreger von vegetativen Elementen (Mycelien, Klamidosporen) primitiver Pilze mit sehr archaisch einfachen Lebensweisen und Milieubedingungen dargestellt wird. Es handelt sich bei diesen Fällen um Spezies der Arten *Madurella* und *Indiella*, von welchen jüngst bewiesen werden konnte (Ciferri und Redaelli), dass sie mit gewissen Mycelia sterilia verwandt sind; es sind dies Pilze, die unter der einfachen Form von vegetativen Mycelien, von Dauerformen, wie die Klamidosporen, (auch in der äusseren Umgebung) leben und bisweilen das Aussehen des Widerstandes mit Sklerozenbildung annehmen (diese erfolgt in den lebenden Geweben und nimmt den Namen von parasitären Körnchen an). Diese Pilze zeigen eine sehr schwierige tierische Anpassung und man nimmt an, dass besondere Bedingungen notwendig sind, damit eine solche Anpassung erfolgen könne. Man spricht sehr häufig von ihrem Eindringen in die Gewebe in Begleitung von Fremdkörpern, wie Splitter, Stacheln usw.; man schreibt den Folgen des Traumas eine nicht geringe Bedeutung zu, da es geeignet ist, die tierische Anpassung der Pilzelemente lokal zu fördern. Diese Anpassung scheint viel Zeit zu erfordern: Die harten kapsulären Bildungen dieser Pilze werden der primitiven organischen Verteidigung Herr, bleiben durch lange Zeit (auch über Jahre hinaus) in den Geweben verborgen, bis sie dann nach Erreichung der thermophilen Anpassung und der Möglichkeit eines Ernährungsaustausches mit dem Wirtsorganismus das Leben wiederaufnehmen und sich wie auf einem künstlichen Nährboden vermehren. Der Organismus reagiert mit den histogenen Mitteln der Gefäss-Bindegewebsapparate, die vor allem von den Elementen des retikulohistiocytären Systems, besonders von Makrophagen dargestellt werden. Die Krankheit gibt sich mit dem Bild eines typischen Granuloms kund, bleibt immerhin lokal, da jede Allgemeinerschei-

nung, jede serologische Veränderung, jede Sensibilisierung (wenigstens soweit bisher festgestellt werden konnte), Allergieerzeugung und Immunisierung — auch in den unmittelbar dem Krankheitsherd anliegenden Geweben — fehlt. Auch in diesem Fall ist der Pilz Parasit, da er in den Geweben und auf Kosten der Gewebe des Wirtsorganismus lebt; er scheint nicht virulent zu sein, die Verteidigung ist allgemeiner Natur und weder geweblich noch humoral ist etwas Spezifisches zu vermerken. Der Wirtsorganismus scheint sich nur der Mittel der aspezifischen Verteidigung, der Widerstandskräfte der natürlichen Empfänglichkeit (die einer hauptsächlichen histogenen Immunität entsprechen) bedient zu haben. Das, was bei solchen Fällen hervorzuheben wäre, ist die Unmöglichkeit einer Spontanheilung, wenn die Krankheit zur vollen Ausbildung gekommen ist, gleichsam wie wenn der Pilz fortsetzte, sich auf einem ausserordentlich günstigen Nährboden zu vermehren [1]).

Diese Beispiele einer Krankheit, die von Seiten des Wirtsorganismus durch eine, auf die Mittel der primitiven aspezifischen Verteidigung (natürliche Immunität) beschränkte Reaktion dargestellt wird, geben uns Gelegenheit, auf der Auffassung zu bestehen, dass wir unter natürlicher Immunität nicht nur jene Erscheinungen verstehen müssen, welche sich mit ihren heilsamen Wirkungen einem abnormalen Reiz gegenüber (für unseren Fall mikrobischer Natur) im Organismus sogleich entwickeln, sondern dass wir denselben Begriff auf Erscheinungen ausdehnen müssen, die sich erst nach einiger Zeit auch ganz hervorragend entwickeln können, und dies mit den Zeichen einer wirklichen Krankheit, einer ausgebildeten Infektion, die natürlich verläuft, ohne dass spezifische, normalerweise auf organische Veränderungen erworbener Immunität zurückführende Vorgänge eintreten.

Andere Beispiele sind auf diese Gruppe von Zuständen zu beziehen; ihre genaue Untersuchung bringt einige nennenswerte Eigentümlichkeiten und Unterscheidungsmerkmale gegenüber den früher angeführten Beispielen zum Vorschein. Es gibt eine nicht geringe Gruppe von Myceten, welche die Ursache spontaner Erkrankungen des Menschen und der Tiere sind, die sich auf die Ifomyceten, die Fungi imperfecti oder auf verwandte Gruppen beziehen, im allgemeinen also auf jene Klassifikationsgruppe zu-

[1]) Es ist nicht unwahrscheinlich, dass bei einigen dieser Fälle die lange und bisweilen sehr lange Inkubationsperiode vom Zeitraum dargestellt wird, innerhalb dessen sekundäre Giftstoffe, die von dem Zerfall von Pilzstoffen herrühren, imstande sind, Sensibilisierungen zu erzeugen, welche die Bedeutung einer lokalen histogenen Überempfänglichkeit annehmen. Diese ist geeignet, die weitere Entwicklung des Myceten, wie auf einem günstigen Nährboden, zu fördern. Die Pathogenese des Vorganges wäre an einem Prozess hypoergischer Allergie (Überempfänglichkeit) gebunden, welche angesichts des negativen Vorzeichens der Verteidigungsmassnahme, gleichsam wie bei einer wahren, negativen Anergie, mit den, histogene und humorale allergische Veränderungen aufzeigenden Mitteln nicht nachzuweisen ist. Andererseits müsste der oben erwähnte erworbene Zustand absolut umschrieben, lokal sein.

Die Beobachtung, dass die diese Maduramykosen verursachenden Myceten sich in sehr grosser Zahl in der Umgebung befinden, dass die Infektionsmöglichkeit für den Menschen bestimmter Gegenden sehr ansehnlich ist, während die Kasuistik der Krankheit sehr beschränkt ist, lässt daran denken, dass bei der grossen Mehrzahl der Infektionsfälle die Mittel der natürlichen Immunität frühzeitig des eingedrungenen Keimes Herr werden und dass nur unter besonderen Umständen der Prozess bis zur Unaufhaltsamkeit fortschreitet. Auch bei all dem, was oben gesagt wurde, scheinen diese Zustände nicht auf Sensibilisierungen spezifischer Natur zurückzuführen zu sein, und man kann behaupten, dass auch bei diesen Fällen die Mykosis sich bloss unter Einsatz der aspezifischen Verteidigungsmittel des Wirtsorganismus entwickelt, ohne dass biologische Komplexe einer partiellen oder totalen erworbenen Immunität eingreifen.

rückgehen, die von uns schon vor einiger Zeit vorgeschlagen wurde und die sogenannten *gelegentlich oder ausnahmsweise pathogenen parasitären Myceten* umfasst. Diese rufen Schädigungen und Krankheiten hervor, ohne jedoch ebenso (wie bei den bereits angeführten Beispielen) wirkliche Virulenzwirkungen zu entfalten, ohne Agressine, Toxine zu erzeugen und spezifische Reaktionen hervorzurufen, welche das Eingreifen der erworbenen Immunität rechtfertigen könnten. Obwohl die Krankheitsform zur Umschreibung neigt (nur selten kommt es zur Generalisation durch rein mechanische Vorgänge) und die histogene Verteidigung, morpholoigsch gesehen, aspezifisch erscheint, gehen lokale und allgemeine, histogene und humorale Vorgänge vor sich, welche einen oberflächlichen Beobachter an das Eingreifen von Sensibilisierungen und Verteidigungsvorgängen spezifischer Art und immunitären Charakters denken lassen könnten. Man entdeckt nämlich häufig bei diesen Fällen positive Komplementbindungen gegenüber Pilzantigenen, positive Haut- und Intradermo-Reaktionen. Darin unterscheiden sich diese Fälle von den vorhin angeführten.

Die genaue Untersuchung der obgenannten allgemeinen Reaktionen beweist allerdings ihre Bedeutungslosigkeit inbezug auf eine Verteidigung des Organismus gegen den Keim; ihre Bedeutung beschränkt sich auf Reaktionen auf Proteine, Lipoproteine oder Kohlenwassersroffprodukte, die wohl vom Pilzparasiten herrühren (Stoffwechselprodukte, Zerfallsprodukte toter Elemente usw.) und sich wie antigene Substanzen verhalten, jedoch als Agressions- Intoxikations- und Virulenz-Faktoren bedeutungslos sind. Die Tatsache, dass die erwähnten Reaktionen fast immer Gruppenwert haben, d.h. dass sie positiv ausfallen, auch wenn man die Sera oder die Haut auf vom Krankheitserreger verschiedene (aber mit ihm verwandte) Pilzantigene reagieren lässt, beweist, dass die Elemente, welche auch die vom Krankheitsherd entfernten Gewebe und Säfte sensibilisieren, „sekundäre Giftstoffe" darstellen, die allen oder vielen Myceten gemeinsam sind und daher keine spezifische Bedeutung und im allgemeinen weder pathogene noch virulente Eigenschaften besitzen. In diesem Sinne müssen wahrscheinlich die humoralen und histogenen Proben gedeutet werden, die — wie schon aus den ersten Untersuchungen von Widal, Abrami und anderen hervorging und die noch heute täglich wiederholt werden — als einfache, allgemeine, für die Diagnose nützliche enthüllende Elemente einer Pilzkrankheit aufgefasst werden müssen.

Nur sehr selten scheinen die obgenannten Reaktionen neben dem Gruppenwert oder ohne denselben, eine artspezifische Bedeutung zu haben: Es ist nicht unwahrscheinlich, dass in der Menge verschiedener Stoffe (jener, die wir eben behandeln), welche bei einer bestimmten Pilzinfektion als Antigen wirken, sich eine jenem Pilz entsprechende Substanz befindet, welche die grössere Spezifizität der Reaktion rechtfertigen könnte. Es ist allerdings nicht erwiesen, dass auch in diesem Falle die Erscheinung zum Anzeiger eines spezifischen Ausdrucks der Verteidigung des Organismus werden könne.

Beispiele, die das oben Gesagte rechtfertigen, finden wir bei den Fällen von Mycetomen, die durch die *Glenospora*, das *Monosporium*, den *Aspergillus* und das *Penicillium* bedingt sind. Wir finden sie bisweilen auch bei Schädigungen sporenerzeugender und asporigener Hefen, wir beobachten sie deutlich bei der sogenannten *Chromomykose* (eine Veränderung in Form einer papillomatösen Dermatitis, welche von Arten des *Hormodendron* und der *Phialophora* hervrogerufen wird) und finden sie bei all jener Kasuistik, die an seltene oder ausnahmsweise auftretende Arten gebunden ist, welche nur ein oder wenige Male die menschliche Pathologie interessierten.

Die experimentellen Untersuchungen bestätigen diese Ansicht: Man beachte in

dieser Hinsicht die Untersuchungen von Dessy und Cellina bezüglich der Bedeutung der vom *Mucor pusillus* erzeugten experimentellen Krankheit; der Tod der Kaninchen erfolgt wegen der schweren Schädigungen (vorwiegend mechanisch zirkulatorischer und daher zerfallender Natur) der Niere, während Vakzinationserscheinungen und Sensibilisierungsphänomene absolut fehlen. Immerhin tritt eine positive Komplementbindung und nach den Versuchen, das Kaninchen aktiv zu immunisieren, ein Zustand von Überempfänglichkeit zutage, über welche wir kein genaues Urteil bezüglich einer wahren Spezifizität und einer, im engeren Sinne des Wortes, allergischen Bedeutung abzugeben wüssten. Zu analogen Schlussfolgerungen kann man bei den von Bordonaro mit verschiedenen *Glenospora*stämmen (Erreger von menschlichen Mycetomen) bei Kaninchen und Meerschweinchen ausgeführten sowie auch bei den später von Vidari mit dem *Monosporium apiospermum*, dem bekannten Erreger der Maduramykose verschiedener Gegenden, sorgfältigst durchgeführten Experimenten kommen. Auch bei diesen Versuchen fehlten spezifische Reaktionen defensiven und immunitären Charakters; die positive Komplementbindung mit Gruppenwert, die, dazu analoge positive Intradermoreaktion, das Auftreten eines Zustands geringer Überempfänglichkeit scheinen nicht jene Bedeutung immunitärer Erscheinungen zu haben, wie man auf den ersten Blick glauben könnte. Man erinnere sich noch der Proben von Gomes und Pessoa bei den Versuchen, die Chromomykose experimentell zu erzeugen; die experimentelle Erkrankung wurde mittels der Erzeugung eines Zustands von Überempfänglichkeit mit Hilfe von verschiedenen Reinokulationen von *Hormodendron* ins Tier erhalten. Wir wissen nicht, bis zu welchem Punkt die Überempfänglichkeit die Bedeutung eines spezifischen und daher allergischen und immunitären Vorgangs habe.

Von diesen elementaren Zuständen bis zu den sehr komplizierten, welche von Pilzkrankheiten dargestellt werden, die das Bild schwerer chronischer allergisierender Krankheiten zeigen und darüber hinaus bis zu jenen, wo die Erscheinungen der spezifischen Antigen- Antikörper-Reaktion eine gewisse Bedeutung für die Entwicklung und Heilung haben, sind alle Zwischenstufen möglich, realisierbar und realisiert worden. Dies wird durch die biologische Verschiedenheit der Myceten möglich gemacht; letztere sind nämlich bald einfache Parasiten (wie bei den angeführten Fällen), bald pathogene Parasiten mit verschiedenen antigenen, allergenen, toxischen Tätigkeiten, mit anderen Worten, mit verschiedenen Virulenzmöglichkeiten, die von Substanzen entwickelt werden, welche eine spezifische Verteidigung hervorrufen und daher die Bedingungen für die partielle oder totale erworbene Immunität schaffen.

Das für das Verständnis der Erscheinungen zu lösende Problem liegt nun im wesentlichen darin, die Faktoren der Virulenz der in Frage stehenden Myceten genauer zu bestimmen, Faktoren, welche, wie wir schon Gelegenheit hatten, zu betonen, von einander verschieden, schwer zu erforschen und zu verstehen sind. Wir haben gesagt, dass für die Beurteilung der wahren Pathogenizität, also der Virulenz, die vitale Anpassung ans Wirtsgewebe notwendig ist. Die Faktoren der Virulenz werden von nun ab an die verschiedenen biologischen Tätigkeiten des Myceten „in vivo" gebunden sein; diese sind für jede Spezies oder für Gruppen von Spezies verschieden.

Mit welchen Mitteln üben die pathogenen Pilzparasiten diese ihre Virulenz aus?

* * *

Die Frage, ob es Myceten gibt, die Besitzer und Erzeuger von wahren Exotoxinen, von löslichen und diffundierbaren Toxinen (primäre Giftstoffe) sind, ist nicht leicht zu

lösen. Das Problem muss gänzlich überprüft werden, da die älteren Beobachtungen heute nicht mehr genügend verlässlich sind. Auch die andere Frage, ob die pathogenen Myceten Endotoxine besitzen, wie wir sie bei vielen pathogenen Bakterien kennen, ist analogerweise schwer zu lösen. Es ist sicher, dass eben diese pathogenen Pilze nicht sehr spezifische Endotoxine (sekundäre Gifte) erzeugen oder frei machen, die den bakteriellen Giften analog sind, jedoch als Zerstörungsprodukte eines Bestandteils des lebenden Plasmas aufgefasst werden müssen. Es soll sich um Stoffe handeln, die auf die grundlegenden Bestandteile des Pilzkörpers oder von Teilen desselben, wie Protide, Lipide, Glucyde und Verbindungen, die sich aus der Vereinigung einiger dieser Elemente ergeben, zurückzuführen sind.

Schliesslich muss man sich fragen, ob die uns interessierenden Myceten Enzyme besitzen, die imstande sind, auf die Gewebe des Wirtsorganismus zu wirken, und mit ihnen ein Mittel des Angriffs und der Zerstörung der Verteidigungsmassnahmen (sekundäre Gifte) zu bilden.

Wenn wir uns die Art der Mittel, mit welchen die Myceten die Gewebe des Wirtsorganismus angreifen, vor Augen halten, so werden wir sehen, welche der in Frage stehenden Stoffe geeignet sind, im Organismus spezifische oder aspezifische Reaktionen hervorzurufen, und werden wir ihre Bedeutung erkennen.

Wie wir oben sagten, ist es sehr zweifelhaft, ob die für den Menschen als pathogen angesehenen Myceten wirkliche Exotoxine, lösliche und diffundierbare Toxine, besitzen [1]).

---

[1]) Wir glauben nicht, dass die Schlussfolgerungen der von den Forschern so oft „in vitro" ausgeführten Proben für die Individualisierung der vollständigen Angriffskräfte des Myceten im Zustand parasitärer Animalisierung Bedeutung haben können. Wenn man sich, in der Tat, die Unterteilung der pathogenen Myceten in drei grundlegende, sich auf der Form der pilzlichen Animalisierung gründende Kategorien, d.h. die Kategorie der Pilze, die im parasitären Zustand eine degradierte (fast immer myceliäre) Form besitzen, die Kategorie jener, welche im parasitären Zustand die vollkommenste morphologische und reproduktive Entwicklung erreichen, (während sie „in vitro" eine degradierte und nur myceliäre vegetative Form zeigen), und schliesslich die Kategorie der Myceten, die „in vivo" und „in vitro" eine analoge Morphologie aufweisen, vor Augen hält, und wenn man die „in vivo" und „in vitro" beobachteten Ergebnisse für die entsprechende Tätigkeit dieser Pilze „in vivo" und „in vitro" verwerten will, so müssen wir vor allem wissen, welche Teile des Myceten die Fähigkeit haben, diffundierbare Giftstoffe (Exotoxine) oder spezifische Endotoxine zu erzeugen und welche andere Teile, bei der Degradierung, wirksame sekundäre Gifte bilden. Es ist klar, dass, wenn Aspergillusstämme in den Kulturen einen primären Giftstoff erzeugen (der imstande ist, die Tiere zu schädigen, wenn er mit den Bouillonkulturen eingeführt wird), damit noch nicht gesagt ist, dass dieser primäre Giftstoff „in vivo" erzeugt werden könne. Während „in vitro" die Vegetation des Myceten in diesem Falle mit dem sterilen Mycelium, dem fruchtbaren Mycelium und den Befruchtungsapparaten vollständig ist, finden wir „in vivo" nur eine animalisierte Form, die gewöhnlich (abgesehen von sehr seltenen, schon an und für sich zweifelhaften Ausnahmen und abgesehen von den Fällen, wo die Vegetation auf weitgehend mit Sauerstoff versehenen Schleimhautoberflächen erfolgt) von morphologisch sehr veränderten Myceliumteilen dargestellt wird und wissen wir nicht, ob man diesen — auch angesichts der Spärlichkeit ihres parasitären Quantums und der morphologischen Rückbildung — die Fähigkeit zuschreiben kann, primäre und sekundäre Giftstoffe zu erzeugen.

Wenn man andererseits die Pilze betrachtet, die ihre vollkommenste und ausgebildetste Form „in vivo" haben (*Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis*), während sie „in vitro" nur einen myceliären vegetativen Apparat mit Hyponosporen aufweisen, muss man sich fragen, ob nicht der Pilz nur „in vivo" Giftstoffe erzeugen kann deren Nachweis „in vitro" unmöglich ist.

Daher die Notwendigkeit von Spezialuntersuchungen, die heute noch nicht (oder

Wir wissen wirklich nicht, wie die Ergebnisse der Untersuchungen von Vuillemin mit dem *Cryptococcus niger*(?), dessen Kulturen für das Meerschweinchen auch nach der Sterilisation giftig sein sollen, zu deuten sind. Ebenso ist es nicht leicht, die Bedeutung des ätherischen Aktinomycetins zu beurteilen, welches von Auclair von einem aeroben *Actinomyces* extrahiert wurde und dessen Injektion in Mengen von 5—6 Milligramm am Inokulationspunkt experimentelle Schädigungen hervorgerufen hatte. Blanchetière und Gougerot haben mit Extrakten von Kulturen vom *Rhinocladium Schenki* analoge Resultate erhalten. Eine relativ umfangreiche Literatur findet man inbezug auf Arten und Stämme des *Aspergillus*: Bekannt sind die Untersuchungen von Lucet, von Ceni und Besta, von Boudin und Gautier, von Paladino-Blandini, die alle dahin gehen, anzunehmen, dass sich in den Bouillon-Kulturen Stoffe mit toxischer Wirkung befinden. Andererseits sind aber die Proben von Lode, Ketliar, Rénon negativ. Pinoy hat geglaubt, annehmen zu können, dass die Pathogenizität der *Aspergillus*sporen an die Gegenwart einer toxischen Substanz, welche die histogenen Verteidigungskräfte hemmen soll, gebunden sein könnte. Die Feststellung, dass, während die filtrierten Bouillon-Kulturen eine Kachexie erzeugende Wirkung ausüben, die Kulturbeläge besser vertragen werden, bringt Zironi auf den Gedanken, dass, wenigstens zum grossen Teil, die krankhafte Symptomatologie in das umfassende Bild der toxischen Wirkung fällt, welche durch heterogene Eiweisstoffe hervorgerufen wird.

Noch ungenauer und unvollkommener sind die Untersuchungen, welche die mögliche Existenz von Toxinen bei den hefeförmigen Pilzen betreffen.

Aus dem Obgesagten entnimmt man, dass wir noch weit davon entfernt sind, die Bildung von Toxinen, im engeren Sinne des Wortes, von seiten der als pathogen angesehenen Pilze bewiesen zu sehen. Dies führt uns zu einer beträchtlichen Einschränkung des Forschungsgebietes; das Fehlen von wirklichen Toxinen, die Abwesenheit also von wirklichen Antitoxinen im parasitierten Wirtsorganismus bringt uns rasch von der Idee ab, dass bei den erworbenen Verteidigungskräften und bei jenen, die sich in einem an Mykosis erkrankten Menschen entwickeln, spezifische immunitäre Gleichgewichtszustände wirken könnten, welche imstande wären, eine antitoxische Immunität zu bedingen.

Dieses Kapitel muss jedoch sorgfältig überprüft werden. Die Suche nach möglichen, von seiten der pathogenen (und besonders der stark pathogenen) Myceten erzeugten diffundierbaren Giftstoffen muss wieder aufgenommen werden. Man kann sich nicht darauf beschränken, die Arten in Betracht zu ziehen, welche gelegentlich oder ausnahmsweise den Menschen betreffen (wie Arten von *Aspergillus*, *Penicillium*, verschiedene Ifomyceten usw.); es ist notwendig, unsere Aufmerksamkeit auf die immer pathogenen Formen wie auf *Coccidioides immitis*, auf *Paracoccidioides brasiliensis*, usw. zu lenken. Das Studium muss auch noch gründlicher durchgeführt werden und wenn wir auch bereits jetzt über Elemente verfügen, um zu behaupten, dass auch diese Spezies im grossen und ganzen keine „in vitro" nachweisbaren primären Giftstoffe besitzen, so ist es immerhin notwendig, die Annahme mittels Tatsachenbefunden zu erhärten.

---

nur zum Teil) existieren und welche dahin gehen sollen, zu bestimmen, welche Teile der komplizierten Pilzvegetation bei der möglichen Erzeugung primärer und sekundärer Gifte, spezifischer und nicht spezifischer Produkte mitwirken. Daraus ergeben sich andere Untersuchungen, welche die Biologie des animalisierten Myceten gegenüber demselben Pilz in der künstlichen Kultur aufzeigen sollen. Die Spärlichkeit, um nicht zu sagen das Fehlen von diesbezüglichen Befunden gebieten dem Fortschritt unserer Erkenntnisse über das in Behandlung stehende Problem nicht geringen Einhalt.

Ebenso dunkel ist bei den pathogenen Myceten die Frage der Existenz von spezifischen Endotoxinen, die nicht ohne weiteres auf Demolitionsprodukte eines der Komponenten des Pilzkörpers zurückzuführen sind, und hingegen gewissen Bakterienendotoxinen gleichen, welche alle die Eigenschaften wahrer Toxine — jene spezifischer Antigene mit inbegriffen — besitzen.

Die ausgesprochen in diesem Sinne geführten Untersuchungen sind sehr spärlich, nicht alle verlässlich und zeigen oft widersprechende Ergebnisse. Roger hatte gesehen, dass das Zentrifugat von zerriebenen Kulturen von *Aspergillus* bei Einimpfungen ins Kaninchen Paraplegie erzeugte. Interessant sind die neueren Beobachtungen von Henrici, der aus dem Mycelium des *Aspergillus fumigatus* (pathogener Stamm) ein Endotoxin erhielt, welches bei Inokulation ins Unterhautzellgewebe von Tieren ein gelatineartiges Ödem mit folgender Nekrose und Geschwürbildung hervorrief. Ferner erzeugte es Blutungen, Fettdegeneration der Leber, Nekrose der Nierenepithelien, wenn es intravenös oder intraperitoneal eingeführt wurde. Das Endotoxin ist nicht schädlich, wenn es per os eingeführt wird, ist hämolytisch und führt beim Meerschweinchen zu Lähmungen und anderen nervösen Störungen. Es ist ferner thermolabil und wird bei 60°C in 15 Minuten zerstört. Die hervorgerufenen Symptome und seine chemischen Eigenschaften sind jenen des Giftes von *Amanita phalloides* ähnlich. Das *Aspergillus*-toxin soll sich durch die Thermolabilität unterscheiden. Dieses Toxin besitzt antigene Kraft; Kaninchen wurden aktiv immunisiert und diese Immunität wurde passiv auf das Meerschweinchen und auf die Maus übertragen. Das immune Serum neutralisiert die hämolytische Wirkung des Toxins „in vitro". Kaninchen und Meerschweinchen haben auch eine Überempfindlichkeit diesem Toxin gegenüber gezeigt, wenn man auch keine typisch anaphylaktischen Erscheinungen hervorrufen konnte; man hat auch keine Reaktion „Typus Schwartzmann" erhalten.

Nach Caussade und Milhit sollen bei den Sporotrichosekranken Opsonine bestehen, die eine aktive Anteilnahme des Wirtsorganismus an der Infektion zum Ausdruck bringen würden, und zwar nicht nur als Erzeuger von Antikörpern gegen heterogene und unschädliche Proteinzufuhren, sondern vor allem als Quelle von Antikörpern vom immunitären Typus, die imstande sind, sich einer parasitären Invasion entgegenzustellen. Diesen Untersuchungen soll die Annahme einer wahren Immunität bei den Sporotrichosen entsprungen sein und nicht wenige experimentelle Studien würden zugunsten einer solchen Auffassung sprechen. Bedeutungsvoll sind in dieser Hinsicht die Versuche von Benham und Kesten; aber die Auslegung ihrer Untersuchungen, die den Nachweis einer wirklichen antisporotrichotischen Immunität bei, von der experimentellen Erkrankung geheilten Affen führen sollen, kann den Zweifel offen lassen, dass es sich in diesem besonderen Falle um Prämunisierungserscheinungen handelt (siehe Cavallero). Gleichzeitig zeigen die Versuche beim erkrankten Tier einen erheblichen allergisch-hyperergischen Zustand auf, was — angesichts der Schwierigkeit, stets die Folgen einer allergischen Sensibilisierung (allergische Immunität) von dem zu unterscheiden, was mit der wahren Immunität in Beziehung steht — die genaue Bestimmung des Problems schwierig gestaltet. Es wurde hier das Beispiel der Sporotrichose angeführt, da es nicht unwahrscheinlich ist, dass die Spezialwirkung von einem spezifischen, mit antigener und allergisierender Fähigkeit versehenen Endotoxin ausgeübt werden kann.

Auch dieses Problem der Existenz von spezifischen Endotoxinen verdient eine sorgfältige Überprüfung, die bei botanisch und biologisch genau definierten Spezies, bei als besonders pathogen bekannten und unter den immer und absolut pathogenen Arten ausgewählten Stämmen durchzuführen ist.

Ein grosser Teil jedoch der von den pathogenen Myceten im Wirtsorganismus ausgeübten und mittels der verschiedenen Massnahmen der Immunologie, im weiteren Sinne, erhobenen Wirkungen ist an nicht sehr ausgesprochen spezifische oder auch an absolut unspezifische Stoffe, die Zerfallsprodukte eines oder mehrerer Bestandteile des Pilzkörpers sind, gebunden. Während wir die Zusammensetzung und die Natur der wahren Toxine nicht kennen (kolloidale Substanzen, die viele Eigenschaften der Enzyme besitzen) und während der Charakter der spezifischen Endotoxine wenig bekannt ist, sind unsere Kenntnisse über die Natur der Endotoxine, die als Abkömmlinge des Zerfalls des Parasitenkörpers als sekundäre Gifte angesehen werden, schon mehr fortgeschritten. Diese nur spärlich oder gar nicht spezifischen Endotoxine sind heterogene Prinzipien mit häufig allergisierender Wirkung, mit mehr oder weniger ausgesprochenen antigenen Fähigkeiten und auf die drei Grundkomponenten des Plasmas, den Lipiden, Glucyden und Protiden, zurückzuführen. Es muss sogleich gesagt werden, dass keine dieser Substanzen immunisierende Eigenschaften, im engeren Sinne des Wortes, besitzt; sie können aber imstande sein, Bedingungen zu schaffen, welche einer gesteigerten aspezifischen und bisweilen spezifischen Verteidigung entsprechen und zur Heilung der Krankheit beitragen, wobei sie auch Zustände von Hyperresistenz gegenüber den Reinfektionen hervorrufen können (allergische Immunität).

Das Studium dieser sekundären Giftstoffe hat in den letzten Jahren bedeutende Fortschritte gezeitigt und wir müssen daher vor allem den neueren Untersuchungen unser Augenmerk zuwenden. Auf dem Gebiete der pathogenen hefeförmigen Myceten (besonders der asporogenen Hefen) stechen die Untersuchungen von Negroni hervor. Letzterer hat bewiesen, dass die *Mycotorula albicans* (die verbreitetste pathogene Hefeart, Erreger des Mundschwamms und vieler oberflächlicher Formen der Haut und der Schleimhaut) zwei Antigene besitzt; eines, welches vom Pilz im flüssigen Kulturmilieu sezerniert wird, woraus man es durch Fällung mit alkoholischem Natriumazetat extrahiert, das andere, von der Kapsel der Blastosporen stammende wird durch Kochen der in einer Lösung von Natriumhydroxid gewaschenen Zellen mit darauf folgender Fällung mit alkoholischem Natriumazetat gewonnen. Die beiden Antigene sind mit der gleichen antigenen Kraft „in vitro" ausgestattet (Flokulation und Komplementbindung). Das zweite hat jedoch keine allergisierenden Fähigkeiten (es ruft keine Reaktionen hervor, wenn es Lävurosepatienten oder anderen Pilzkranken intradermal eingeimpft wird); das aus den Kulturmilieus extrahierte Antigen hingegen besitzt eine starke allergische Kraft und der Verfasser ist der Ansicht, dass die gleiche Kraft der unreinen Lävurine, welche von verschiedenen Forschern hergestellt wurden, genau genommen, der Gegenwart dieses Polysaccharids zuzuschreiben ist.

Wir haben diese Übersicht über die sekundären Giftstoffe mit dem Nachweis begonnen, dass Polysaccharide imstande sind, im Wirtsorganismus Erscheinungen allergischer Sensibilisierung und serologische Reaktionen hervorzurufen; dies im reinen Zustand, d.h. von Protiden und Lipiden befreit, mit welchen sie in der Zusammensetzung von Totalextrakten aus Pilzzellen, die als wahre Bündel verschiedener Antigene oder Allergene anzusehen sind, vereint sein könnten.

Auch das Trichophytin muss als Antigenbündel angesehen werden, auch wenn es von den verschiedenen Untersuchern auf mannigfache Weise hergestellt wurde: nach Bloch soll die in seinem Trichophytin (Bloch, Labouchère und Shaaft, 1925) enthaltene Substanz das Kupfer nicht reduzieren, durch Spaltung Glukosamin erzeugen und mit Jod eine blaue Färbung ergeben. Es soll ein linksdrehendes, Stickstoff enthaltendes Polysaccharid sein und in seiner chemischen Struktur den Amiden nahestehen; die

positiven Reaktionen auf das Trichophytin sollen durch die Wirkungen der Kohlenwasserstoffreaktion der Extrakte bedingt sein. (Auch Tomlison, 1935, scheint dieser Ansicht zu sein). Negroni und Briz de Negroni (1937) sind von ihrer früheren Beobachtung ausgegangen, dass das aktive Antigen von *Mycotorula albicans* in der kapsulären Hülle der Blastosporenelemente enthalten und dass dieses spezifische Produkt ein Hapten von Kohlenwasserstoffcharakter ist, und sie haben untersucht, ob nicht das aktive Prinzip des Trichophytins eventuell auch von der kapsulären Hülle der Pilzelemente herrühre. Sie haben aus Kulturen verschiedener Pilzstämme von *Trichophyton, Achorion* und *Epidermophyton* ein Stickstoff haltiges Polysaccharid extrahiert, welches keine Reaktion der Eiweisstoffe zeigte, hingegen aber den Fehling reduzierte und die Molisch'sche Reaktion hervorrief. Dieses Polysaccharid hat in Verdünnungen von 0,44% bei acht Fällen von tiefer Trichophytie positive Ergebnisse gezeigt (die Proben waren negativ bei zwei Kontrollindividuen und bei zwei Fällen oberflächlicher Epidermophytie).

Für *Coccidioides immitis* ist eine relativ spezifische Substanz bekannt, die aus Bouillon-Filtraten extrahiert wurde (Hirsch und D'Andrea), ein Stickstoff haltiger Kohlenwasserstoff ist und allergische Zustände beim Kranken aufzudecken vermag. Sie soll den Substanzen der bakteriellen Polysaccharide (*Pneumococcus*, Friedländer'scher *Bazillus*, Tuberkelbazillus, usw.), die beiden immun-biologischen Proben eine ziemlich strenge Spezifizität aufweisen, ähnlich sein .Während es bekannt ist (Jacobson, Chipman und Templeton), dass dieser stets pathogene Mycet, der eine typisch allergisierende, in ihrem pathogenetischen Mechanismus der Tuberkulose ähnliche Krankheitsform unterhält, frei von primärer Giftigkeit ist, muss der Extrakt der alten Kulturen, das Coccidioidin (das ungefähr so wie das Tuberkulin hergestellt wird) als ein Antigenbündel (sekundäre Gifte) mit fast ausschliesslich allergisierender Wirkung angesehen werden, in dem das Stickstoff haltige Polysaccharid vielleicht den aktivsten Faktor darstellt.

Man kann annehmen, dass etwas Ähnliches beim *Paracoccidioides brasiliensis* (und bei verwandten Arten) erfolgt, wenn auch die Untersuchungen inbezug auf diesen Myceten unter diesem Gesichtspunkt noch spärlich sind. Im grossen und ganzen ist die Analogie zwischen der coccidioiden Granulomatose, der paracoccidioiden Granulomatose und der Tuberkulose nicht nur in der Pathogenese und der Entwicklung der drei Krankheitsprozesse beim Menschen, sondern auch unter dem Gesichtspunkt der allergischen Gleichgewichte, wo eine relative Immunität die Form einer erworbenen Hyperresistenz allergischen Charakters (allergische Immunität) besitzt, recht überzeugend.

Die Extrakte der für den Menschen pathogenen *Sporotrichum* sind, analog zu den Bündeln verschiedener antigener Substanzen, die Sensibilisierungen bedingen, welche mittels allergischer und serologischer Proben mit Gruppenwert aufgezeigt werden können, selten artspezifisch. Die Schlussfolgerungen, zu welchen bereits die ersten Forscher der Sporotrichosis (Widal und Mitarbeiter, De Beurmann, Gougerot, usw.) gelangten, die behaupten konnten, dass bei den *Sporotrichum* die allergisierenden antigenen Faktoren einigen, in der Systematik nah und fern verwandten Myceten gemeinsam sein müssten, bestehen noch heute, in Ermangelung von Ergebnissen, welche die absolut spezifischen Fraktionen des Antigenbündels bestimmen könnten, zu recht.

Es wurde schon vorhin die bei gewissen *Sporotrichum*stämmen mögliche Existenz von primären, von Caussade und Milhit und von Anderen erhobenen Giftstoffen erwähnt; es wurde jedoch bereits gesagt, dass die Sporotrichosekrankheit stets mit beträchtlichen allergischen Zuständen und Reaktionen einhergeht, die den vorhin genannten sekundären Giften zuzuschreiben sind und jene Vorgänge maskieren und nicht leicht

entzifferbar machen, welche auf immunitäre Prozesse, im engeren Sinne des Wortes, zurückgeführt werden könnten.

Bei der grossen Mehrzahl der Ifomyceten, welche, die menschliche Pathologie betreffend, von gelegentlich und ausnahmsweise pathogenen Parasitenarten dargestellt werden, ist die Abwesenheit primärer Giftstoffe wahrscheinlich die Regel; die Gegenwart von sekundären Giftstoffen ist nachweisbar. Es fehlen dann auch nicht die Arten (es sind dies jene, die wir zu Beginn dieser Ausführungen als Erreger von umschriebenen Krankheiten erwähnt haben und die nur einen Teil der natürlichen aspezifischen Verteidigungsmassnahmen des menschlichen Organismus hervorrufen), welche vielleicht auch keine sekundären Giftstoffe haben, die geeignet wären, den Wirtsorganismus allergisch zu sensibilisieren und serologische Vorgänge zu bedingen.

Wir haben hier nicht die Möglichkeit, sämtliche Zustände zu analysieren: Um auf dem Gebiete der Ifomyceten zu bleiben, die ja am häufigsten die menschliche Pathologie betreffen, erwähnen wir noch die *Aspergillus*. Die serologischen Untersuchungen bei experimentell behandelten Tieren, die Untersuchungen auf dem Gebiete der Allergie und bei den Versuchen, eine Immunität zu erzeugen, stimmen ziemlich in der Behauptung überein, dass die grosse Mehrzahl der verwendeten Aspergillusstämme (auch wenn sie als für den Menschen pathogen angesehen werden) gänzlich oder fast frei von primären Giftstoffen sind, während ihre gesamte Wirkung im Wirtsorganismus das Werk sekundärer Giftstoffe ist. Wir zitieren hier die Schlussfolgerungen Zironis, da sie von grundlegender Bedeutung sind: Aus den Sporen und aus den Mycelien bestimmter Stämme extrahiert man toxische Substanzen mit fast unmittelbarer anregender oder unterdrückender Wirkung, die nicht imstande sind, durch wiederholte Injektionen von subletalen Mengen den Tieren eine Gewöhnung oder Steigerung ihrer Widerstandskraft gegen die Injektion von pathogenen Sporen zu verleihen; der immunisierende Vorgang mittels subkutaner oder intraperitonealer Einführung von Sporen bedingt im allgemeinen nur eine Steigerung der Widerstandskraft der Tiere, und zwar in dem Masse, dass sie von den Injektionen von tödlichen Mengen von Sporen gerettet werden. Diese Widerstandskraft ist passiv übertragbar. Auch beim Hund bewahrt die erlangte Immunität das Tier nicht vor der, mittels grosser Sporenmengen erzeugten Krankheit.

Die folgenden Untersuchungen von Corpaci und von Pettinari haben dieselben Ergebnisse gezeitigt, welche in den nachstehenden Schlussfolgerungen zusammengefasst werden können: Auftreten bei den von einer chronischen Mykoseform geheilten oder mit kleinen Mengen des Pilzes wiederholt vorbehandelten Tieren einer Hypersensibilität und einer histogenen Hyperreaktivität, die gegenüber dem Pilz in toto prompt ihre Verteidigungskräfte in Aktion setzt, welche an die makrophagischen, absondernden, antitoxischen Elemente des retikulohistiocytären Systems gebunden sind, und zwar prompter als ein neuer Organismus (obwohl die gleichen, qualitativ identischen Mittel bestehen bleiben) und unter der Mitwirkung von humoralen Faktoren, welche von dem Auftreten antihämolytischen Substanzen, einer ausgesprochenen Lysis der Sporen, einer Steigerung des opsonischen Index und von Bakteriotropinen dargestellt werden.

Die für den Menschen pathogenen Myceten verfügen, ausser dem Gewichte ihres Körpers, einigen primären und den oben erwähnten sekundären Giftstoffen, vielleicht auch über andere Mittel, um menschliche Gewebe anzugreifen. Unter diesen weiteren Mitteln können wir die Wirkung der Stoffwechselprodukte der lebenden, innerhalb der Gewebe animalisierten Pilzzellen und auch die Enzyme anführen, die von vielen der in Frage stehenden Pilze in hohem Masse erzeugt werden.

Die anabolischen Produkte und ihre Abkömmlinge, deren best bekannte und ver-

breitetsten von den, vom Eiweisszerstörungs-Stoffwechsel übrig gebliebenen Purinbasen dargestellt werden (Harnsäure, Histidin, Alkaloide, Theobromin, Coffein, Hypoxanthin, Xanthin, Adenin, Guanin und andere), üben wahrscheinlich auf die Gewebe des den pathogenen Myceten beherbergenden Wirtsorganismus eine Wirkung aus; aber wir wissen nicht, welchen genauen Wert diese Stoffe als angreifende Faktoren, als Anreger oder Unterdrücker der histogenen und humoralen Verteidigungsmassnahmen, also als Faktoren, die in irgend einer Weise bei der Pathogenese, der Entwicklung und den verschiedenen Sensibilisierungen des Krankheitsprozesses eine Rolle spielen, besitzen.

Was die Enzyme betrifft, so gibt es Pilze, die deren viele ,andere wieder, die deren nur wenige oder sie in sehr geringer Menge erzeugen. Es gibt zahlreiche Proteasen, die Lipase und schliesslich verschiedene Fermente, wie die Katalase, Oxydase, Peroxydase, und die Reduktasen. Beim Parasitismus der Pflanzen bezieht sich alles auf enzymatische Wirkungen, da die Enzyme bei weitem die wichtigsten Organisatoren und Zerstörer der organischen Substanzen mit komplizierter molekulärer Struktur sind. Die schädliche Wirkung auf den Wirtsorganismus beschränkt sich nicht auf Wirkungen von Endotoxinen, die ja sogar von geringerer Bedeutung sind und nur beim Unterliegen der Zellen des Parasiten erzeugt werden; die grundlegende Wirkung wird von den Enzymen geliefert, welche die Struktur der histogenen oder cytologischen Einheit zerstören. Ein Beispiel für den ersteren Fall wird von ausserordentlich verbreiteten Pilzen gegeben, die zu den verschiedensten Gruppen mit geringster oder gar keiner Spezifizität gehören, wie jene, welche die weiche Fäulnis der fleischigen Organe (Knollen, Früchte usw.) hervorrufen; der Pilz erzeugt ein Enzym, oder wahrscheinlicher einen Komplex von pektolytischen Enzymen, welche auf die, die Mittelplatten der Zellen zusammensetzende Pektine wirken und zur Dissoziation der Elemente unter Erhaltung der Unversehrtheit letzterer führen. Beispiele des zweiten Typus werden von seiten einer Reihe von mehr oder weniger hoch spezialisierten Pilzen geliefert, die, im Gegensatz zu den vorhergehenden, eine Fernwirkung ausüben und die Bräunung sowie den Tod der Zellen hervorrufen, ohne das Gerüst der Gewebe zu verändern.

Man kann aber mit Sicherheit behaupten, dass diese Modalitäten beim tierischen Parasitismus fehlen, obwohl nicht ohne weiteres ausgeschlossen werden kann, dass proteolytische, lipasische und auf Kohlenwasserstoffe wirkende Enzyme mitwirken können, wenn auch in nicht überwiegender Form, aber wenigstens doch als in der unmittelbaren Nähe der parasitären Pilze lokalisierte Erscheinungen.

Schliesslich dürfen wir nicht die Bedeutung vergessen, welche, nicht unmittelbar vom animalisierten Myceten stammende, aber im komplizierten Pilzherd als Zerfallsprodukte der Reaktionszellen des Wirtsorganismus oder der Gewebe, wo der Prozess sich abspielt, entstandene schädliche Stoffe als modifizierende Faktoren der natürlichen Empfänglichkeit des Wirtsorganismus haben können. Sie greifen so wechselseitig mit den vom Parasiten stammenden Produkten bei der Schaffung von erworbenen Zuständen verschiedener Art und Bedeutung ein. Wir verfügen allerdings diesbezüglich über keine genauen Kenntnisse.

* * *

Beim Abschluss dieser Prüfung der Angriffsmittel der pathogenen Pilze in den lebenden Geweben des Menschen kann man mit grösserer Objektivität jene beurteilen, welche mit einer Reaktion des Organismus einhergehen, die eine genau bestimmte Bedeutung inbezug auf die Immunität haben kann. Nachher werden wir das Wesen dieser Immunität und ihren richtigen Wert besser verstehen können.

Wenn die vom Pilzparasiten im Zusammenhang mit seinem Stoffwechsel ausgeschiedenen Substanzen, wenn die verschiedenen Enzyme und Fermente, welche dieser Parasit erzeugt, für eine rein lokalisierte Wirkung auf die Zellen des Gewebes und die sie unmittelbar umgebenden histogenen Verteidigungsmassnahmen in Betracht gezogen werden können, so bedingt die Feststellung, dass fast alle uns interessierenden Myceten und vor allem die Erreger von schweren und mehr ausgesprochenen Mykosen (Aktinomykose, Sporotrichose, coccidioidale und paracoccidioidale Granulomatose usw.) praktisch absolut oder fast absolut keine Fähigkeit besitzen, „in vivo" und „in vitro" *primäre Gifte* (diffundierbare Exotoxine, spezifische diffundierbare Endotoxine) zu erzeugen, nichts anderes, als unsere Aufmerksamkeit auf die Stoffe zu lenken, die wir stets als *sekundäre Gifte* bezeichnet haben; d.h. auf die nicht sehr spezifischen oder geradezu unspezifischen Endotoxine. Diese stammen vom Zerfall der Bestandteile des Pilzkörpers und sind imstande, in sito oder auf Distanz, die Systeme der histogenen und humoralen Wechselbeziehungen des Wirtsorganismus zu schädigen, sowie auch neue (allergische) Zustände verschiedener Bedeutung zu schaffen, unter welchen sich einer mit dem Anschein von Immunität befindet.

Damit und vor allem mit dem Ausschliessen, dass die Pilze wirkliche diffundierbare Giftstoffe besitzen (auch bei den Schizomyceten finden sie sich in geringer Zahl), kommt man in allgemeinen zur Verneinung der Möglichkeit des Auftretens von spezifischen Antitoxinen bei den Mykosen, d.h. der möglichen Bildung in geheilten oder spezifisch vorbehandelten Organismen von wirklichen immunitären Zuständen (antitoxische Immunität), die geeignet wären, bei neuerlichem Kontakt des Myceten mit dem Wirtskörper die Angriffsfähigkeiten des Pilzes selbst zu neutralisieren.

Es müssen hingegen gewisse Zustände relativer Immunität beurteilt werden, die vielen, von spontanen (oder bei den Tieren, von experimentellen) Mykosen geheilten Individuen eigen sind und welche im Lichte anderer, mit den Kenntnissen der Wirkung der unspezifischen oder wenig spezifischen Stoffe, wie die sogenannten Sekundärgifte des Pilzes, in Verbindung stehender Erscheinungen gedeutet werden können.

Es sind dies Stoffe, welche Antigenwirkung ausüben und histogene sowie humorale Veränderungen hervorrufen; unter diesen haben, wie wir gesehen haben, Polysaccharide, die den bakteriellen ähnlich sind, eine Bedeutung, ferner solche, die an Stickstoff gebunden sind. Es ist nicht unwahrscheinlich, dass auch rein proteische oder lipoproteische Fraktionen (die vielleicht eher vom Zerfall jener Zellen der Gewebe, wo der Krankheitsherd seinen Sitz hat und vom Zerfall der Reaktionszellen des Wirtsorganismus stammen) zur Modifikation der Sensibilität und Reaktionsbereitschaft des Organismus beitragen. Diese Veränderungen kommen fast immer durch allergische Zustände zum Ausdruck, welche mittels allergischer Reaktionen, mittels Untersuchung der Entzündungsmodalitäten, des Verhaltens des Parasiten und der humoralen, die Mykoseerkrankung aufdeckenden Erscheinungen zu erheben sind.

Man kann sagen, dass sämtliche Forscher der Immunität bei den Mykosen (es haben sich besonders die Untersucher der Dermatophytien und die Experimentatoren ausgezeichnet) sich dem Problem gegenüber befanden, welches die Verbindungen zwischen wahrer Immunität und allergischen Veränderungen, zwischen Immunität im engen und klassischen Sinne des Wortes, und aspezifischer, von Hyperresistenzerscheinungen auf Grund erworbener allergischer Zustände dargestellter Immunität betrifft.

Die bedeutendsten Forscher auf dem Gebiete der Immunität bei den Epidermophytien und Dermatophytien (Costa und Fayet, Sabouraud, D'Aubertin und Folly, Bloch und Massini, usw.) haben Elemente geliefert, auf Grund welcher — wie auch

auf Grund seiner eigenen Versuche — Martinotti einige nennenswerte abschliessende Betrachtungen anstellt: er schliesst damit, dass die Haut der Grindigen fast immer einen *besonderen Immunitätszustand* aufweist, weshalb man während der gesamten Dauer der Krankheit und einer wechselnden Folgezeit ein *relatives Refraktärsein* gegenüber neuerlicher Einführung lebenden und virulenten Materials feststellt. Dieser Zustand ist *unspezifisch*, da er sich auch verwandten Dermatophyten gegenüber offenbart; er ist nicht *absolut*, da bei einigen Fällen die Wiedereinimpfung stattfinden kann, auch wenn die Folgen im allgemeinen den Charakter einer abortiven Form tragen. Martinotti bemerkt ferner, dass dieser Zustand einer relativen Immunität mit einer Allergie einhergeht. Auch Lombardo beobachtet analoge Erscheinungen; die Hyperergie wird ausgesprochener, je mehr die Schädigungen der Heilung entgegengehen. Auch Pecori (1923) konnte analoge Beobachtungen machen; es gibt kein absolutes Refraktärsein (Immunität), aber die durch experimentelle Inokulation hervorgerufene Krankheitsform zeigt die Merkmale einer Erkrankung auf allergisch-hyperergischem Substrat und Pecori glaubt eben, dass diese Episoden auf eine aspezifische Steigerung der Widerstandskraft von streng allergischem Charakter zurückzuführen seien. Auch Rivalier (1929) gelangt zu ähnlichen Schlussfolgerungen, ausserdem neigt er dazu, die Existenz einer wahren Immunität bei den Dermatophytösen zu leugnen: Wenn eine Immunität besteht, so ist sie stets an den allergischen Hautzustand gebunden und sogar mit ihm vereint und Ausdruck einer erworbenen Empfindlichkeit, nicht aber eines wirklichen refraktären Zustands. Die Allergie in Form von Hyperergie, d.h. von Hyperresistenz, die von Allergie erzeugenden Sensibilisierungen des Antigenbündels hervorgerufen wird, genügt zur Rechtfertigung des Widerstandes des Tieres gegenüber einer neuerlichen Einführung von virulentem Material und er beobachtet, dass der Grad dieser erworbenen Resistenz in direktem Verhältnis zur Intensität des allergischen Zustands steht. Die Allergie bei den Dermatophytien hat daher die Bedeutung einer organischen Verteidigung, da sie positiven Vorzeichens ist und zu einer positiven Anergie, die empirisch mit der Immunität vereint werden kann, neigt. Der allergische Zustand bei diesen Krankheiten ist daher der einzig verantwortliche jener Erscheinungen, die stets auf einen immunitären Mechanismus bezogen wurden. Nach Rivalier ist das nicht wieder einimpfbare Tier nur praktisch immun, aber im wissenschaftlichen Sinn des Wortes ist es nicht immun; mit anderen Worten, es ist hyperresistent oder refraktär, aber nicht immun. (Analog dazu lauten die Schlussfolgerungen von Hanawa und Nagai, Ota und Kawatsure, Catanei, Falchi usw.).

Was die humoralen Veränderungen bei den Dermatophytosen betrifft, wurden Versuche unternommen, agglutinierende und komplementbindende Antikörper zu finden (da man diesen Substanzen die Bedeutung von Immunstoffen zuschrieb, während sie in Wirklichkeit nur als einfache Enthüller der Existenz antigener Substanzen im Organismus fungieren, die absolut nicht imstande sind, Massnahmen spezifischer Verteidigung im Organismus hervorzurufen). Es wurde ferner nach den wirklichen Immunstoffen vom Typus der Opsonine, Mykolysine, Mykotropine usw., vom Typus der antitoxischen Antikörper und mit einer hemmenden Wirkung auf den Myceten „in vitro" gesucht. Diesen letzteren muss mehr als den ersteren eine Bedeutung zugeschrieben werden, wenn man eine spezifische humorale Komponente beim Komplex der von den Dermatophyten bedingten immunitären Erscheinungen annehmen will. Aber diesbezüglich sind die Schlussfolgerungen noch spärlich und unsicher.

Interessant sind die Untersuchungen von Ayres und Anderson (1934), die bewiesen haben, dass das Blutserum von Individuen mit spontanen Allergieerscheinungen

von der Art jener der Trichophytien Stoffe enthält, welche die Entwicklung von Kulturen von *Epidermophyton*, von *Monilia* und von *Cryptococcus* auf SABOURAUD'schem Nährboden hemmen. Mit Hilfe dieser Methode glauben die Verfasser, die Gegenwart von Antikörpern bewiesen zu haben, welche sich bei an einfacher Trichophytie leidenden und gesunden Individuen nicht finden. JESSNER und HOFFMANN (1923), wie auch FRIED und SEGAL (1929) hatten gedacht, dass das rasche Verschwinden des Pilzparasiten aus dem Kreislauf von Individuen mit diffusen mycidischen Ausschlägen eben in Abhängigkeit von diesen mykotischen Antikörpern der Sera zu bringen wäre. Heute wissen wir, dass die Deutung der Erscheinung wechselt, verschieden sein kann, und daher weiss ich nicht, ob die Untersuchungen dieser Verfasser als beweisend für die Annahme von wirklichen spezifischen Mykolysinen anzusehen sind.

Die Untersuchungen der menschlichen Fälle, welche durch Arten bedingt sind, die Bündel sensibilisierender Antigene besitzen und gleichzeitig frei von wirklichen primären Giften sind, gestatten im allgemeinen, Erhebungen zu treffen, die analog zu jenen der Dermatophytien sind; so bei der Sporotrichose, beim coccidioiden und paracoccidioiden Granulom. Eine Ausnahme bilden natürlich die Gruppen und Krankheitsformen, die von Pilzarten hervorgerufen werden, welche auch keine sekundären Gifte oder nur wenige besitzen und nur die Mittel der natürlichen Verteidigung in Aktion setzen, wobei letztere einfach durch die Gegenwart des Pilzkörpers erhöht und nicht etwa von Sensibilisierungen und also histogenen und humoralen Veränderungen angeregt wird.

Das Studium der experimentellen Mykosen hat in dieser Hinsicht bedeutende Beiträge geliefert. Besonders auf das Werk ZIRONI's müssen wir unser Augenmerk lenken, da er bei der Erforschung der immunitären Erscheinungen als einer der Ersten den richtigen Weg zur Deutung vieler Tatsachen gewiesen hat; den Werken seiner Schüler und Mitarbeiter verdanken wir diesbezügliche klare und deutliche Angaben.

Den Schlussfolgerungen dieser Untersuchungen (ZIRONI, CORPACI, PETTINARI, DESSY, REDAELLI, usw.) können wir eine synthetische Übersicht über die Natur der Verteidigungsmassnahmen der Organismen und über das Wesen der Immunität bei der menschlichen, tierischen und experimentellen Mykose entnehmen.

Bei den in Frage stehenden Mykosen treten die Erscheinungen, welche die Bedeutung von Immunvorgängen haben, im allgemeinen insofern auf, als der Mensch oder das Tier sich infiziert und die Infektion übersteht. Im Vergleich zum normalen Tier oder Mensch weisen die Immunen serologische Veränderungen (bisweilen auch Erhöhung des opsonischen Index und Erscheinungen, welche in ihrem inneren Wesen dunkel und zweifelhaft sind, jedoch die Existenz von wirklichen spezifischen Verteidigungsmassnahmen hindurchblicken lassen könnten) und histogene Modifikationen lokaler und allgemeiner Natur auf. Diese haben allerdings eine Bedeutung, die qualitativ nicht von jener abweicht, welche die Veränderungen haben, die sich im normalen Tier bei der ersten Berührung mit der Infektion einstellen und nur quantitativ sich von letzteren unterscheiden.

Mit anderen Worten, es stellen sich beim immunen Menschen und Tier die normalen Verteidigungsmassnahmen des Organismus rascher ein (Schlussfolgerung von PETTINARI bei seinen Untersuchungen über die experimentelle Aspergillose). Der Immunitätszustand findet seinen morphologischen Ausdruck in einer Überempfindlichkeit des Organismus gegenüber den Elementen und Produkten der pathogenen Myceten und in einer gesteigerten Reaktionsbereitschaft der histogenen Verteidigungsapparate (retikulohistiocytäres System). In der Tat sieht man beim pathologisch-anatomischen und histopathologischen Ausdruck der Pilzinfektion des hyperresistenten Menschen und

Tieres ein Vorwiegen der produktiven Prozesse, die zur Absonderung des Parasiten, zu seiner Zerstörung durch Lysis und Phagocytose, zur Verhinderung einer möglichen Verbreitung und Verallgemeinerung führen. Die Überempfindlichkeit der Gewebe und ihre gesteigerte Reaktionsbereitschaft steht im allgemeinen mit dem chronischen Charakter der Krankheit (ein natürlich je nach der Natur und der Biologie des pathogenen Pilzes wechselnder Faktor), der Tiefe der Schädigungen (bei den oberflächlichen Mykosen fehlt im allgemeinen jede immunitäre Reaktion) im Zusammenhang und ist in direkte Beziehung mit einer positiven Allergie, die der Hyperergie entspricht, zu bringen.

Beim allgemeinen Bild der Immunität, deren Natur noch umstritten ist, da sich die widersprechendsten Auffassungen einander entgegenstellen, ist jene, welche wir beim Menschen oder Tier (spontan und experimentell) im Laufe oder infolge einer Pilzinfektion beobachten „stets durch die harmonische Zusammenarbeit zweier Faktoren bedingt: Einer beträchtlichen Steigerung der Sensibilität der Zellen gegenüber den Mikroorganismen und den Produkten ihres Stoffwechsels und einer Vermehrung der Reaktionsfähigkeit gegenüber den genannten Mikrobenprodukten" (Zironi).

Diese streng an die allergischen Vorgänge gebundene Immunitätsform nimmt die Bezeichnung „allergische Immunität" an und trägt die Bedeutung einer hyperergischen Allergie, die, in Form einer gesteigerten Widerstandskraft (wenn nicht eines refraktären Zustandes) des tierischen Organismus gegenüber den Neuinfektionen, günstig orientiert ist. Sie ist vorwiegend histogen und trägt auch häufig den Charakter einer ausgesprochenen Spezifizität.

Diese Schlussfolgerungen bringen uns schliesslich und endlich dazu, die allergischen Erscheinungen als Immunfaktoren nochmals in Betracht zu ziehen und einen flüchtigen und synthetischen Blick auf die Pathogenese und Entwicklung der Pilzkrankheiten unter dem Gesichtspunkt der Reaktionsmodalitäten von seiten des Wirtsorganismus zu geben.

Über das Thema der Allergie bei den Pilzkrankheiten des Menschen und der Tiere habe ich einen kurzen Artikel geschrieben, der bei einer Sitzung der Lombardischen Medizinischen Akademie (Accademia Medica Lombarda) im Jahre 1939 vorgelesen wurde. In diesem war die Definition des abnormalen Sensibilitätszustandes der Individuen (allergische Pathergie), bei welchen bereits der Allergie-Erreger (das Allergen) des Pilzes gewirkt hatte, folgendermassen formuliert: „Ein Komplex von verschiedenen (gesteigerten oder verminderten) pathologischen Erscheinungen eines durch die Wirkung eines Antigens vorbereiteten Reaktionssubstrates und Ausdruck einer spezifischen Antigen-Antikörper-Reaktion."

Vom Gesichtspunkt der Allergie werden die Mykoseerkrankungen des Menschen in „allergische Mykosekrankheiten" und „allergisierende Mykosekrankheiten" unterschieden. Bei den ersteren werden die pathologischen, klinischen und anatomischen Erscheinungen ausschliesslich von den unmittelbaren Wirkungen der Antigen- Antikörper-Reaktion dargestellt (als Beispiel das von Mycetensporen bedingte Bronchialasthma, Ekzeme, Urtikarien, Bindehautentzündungen, herpesartige Dermatitiden, Dermatitis venenata, Psoryasis, usw.). Bei den letzteren sind die klinischen und anatomischen krankhaften Erscheinungen allgemeiner Ausdruck der antagonistischen Symbiose zwischen Parasit und Wirtsorganismus. Bei der Pathogenese und Entwicklung derselben spielen (vor allem, um gewisse dazwischen tretende Phänomene zu erklären) besondere allergische Gleichgewichtszustände eine Rolle, die oft in nicht augenscheinlicher Weise den Verlauf der Krankheit bestimmen (als Beispiele: die starken Pilzgranulomatosen, typische allergisierende Krankheiten, wie die Tuberkulose; alle — auch umschriebenen —

mykotischen Granulomatosen im allgemeinen, deren mikrobische Antigene gleichzeitig allergisierende Prinzipien sind).

In denselben Artikel habe ich auf die wohlbekannte Auffassung Zironi's bezüglich der Bedeutung der Überempfänglichkeit gegenüber Mikrobengiften bei der Entstehung der infektiösen Krankheiten Bezug genommen und auf der Bedeutung besonderer Allergievorgänge, vor allem jener negativen Zeichens, wie die mit der spezifischen Überempfänglichkeit zu identifizierende Hypoergie, als Faktoren von grundlegender Bedeutung für die Pathogenese der menschlichen, tierischen und experimentellen Mykosen bestanden.

Hier haben wir nur die gleichen Auffassungen mittels der folgenden graphischen Darstellung, welche wir versuchen werden, durch eine Erläuterung verständlich zu machen, zu schematisieren.

In der Vertikallinie A (BC) D stellen wir den Wirtsorganismus (Mensch, Tier) dar, der als normergisch anzusehen ist und so längs jenes Abschnittes der Linie verbleibt, der ununterbrochen gezeichnet ist. Der Rest dieser Linie, zeigt denselben Wirtsorganismus an, dessen in Allergie umgewandelter normergischer Zustand durch die zwei, den Bogenlinien (der ununterbrochenen und der gestrichelten) entsprechenden Ablenkungen dargestellt wird.

Auf den normergischen Organismus (und zum Teil auf den bereits modifizierten) wirken Allergenladungen ein: Entweder bloss eine Ladung verschiedenen Ausmasses, die vom Pfeil X dargestellt wird, oder einige aufeinanderfolgende kleine und sehr kleine Ladungen, die von den kleinen Pfeilen Y dargestellt werden. Es handelt sich um die Mengen von Pilzparasiten, die in die lebenden tierischen Gewebe eindringen und sich aktiv niederlassen, wobei sie hier Antigenbündel verbreiten, unter welchen sich einige allergisierende mit aspezifischer und spezifischer Bedeutung befinden. Wir haben auf diese Weise zwei Infektionsarten dargestellt: Eine, welche von nur einer, mehr oder weniger grossen Mycetenladung gegeben wird, die in den Geweben animalisiert wird und dem Wirtsorganismus jene fortgesetzt aufeinander folgende allergisierende Antigenladungen liefert, die mit ihrer Wirkung die verschiedenen Erscheinungen der allergischen oder allergisierenden Mykose ausmachen werden. Die zweite Infektionsart wird von der Wirkung mehrerer Ladungen dargestellt (eine Modalität, die experimentell leicht realisierbar ist und auch verwirklicht wurde, jedoch ohne weiteres auch spontan eintreten kann oder muss); die ersteren wirken einfach sensibilisierend, während die nächsten fast als auslösende Dosis bei der Aufdeckung von allergischen Zuständen und Reaktionen, welche die Krankheit kennzeichnen, funktionieren. Zwischen den beiden Modalitäten gibt es gewisse Berührungspunkte.

Die Allergenladungen, welche fortwährend von dem, von der einzigen Infektion X geschaffenen Herd ausgehen, sind letzten Endes mit den verschiedenen eintretenden Infektionen Y vergleichbar.

Die Allergene X und Y modifizieren (sowohl im Falle, dass die Pilzkrankheit sich bereits als klinisch-anatomisch ausgeprägt erweist, als auch in jenem, wo sie wegen der geringfügigen, nur sensibilisierenden Ladungen noch nicht zutage getreten ist) den *normergischen Zustand* des Wirtsorganismus, indem sie einen *allergischen Zustand* herbeiführen, den wir in Form einer schwarzen und ununterbrochenen Linie (Gerade E—F), welche die vertikale Linie A—D im Punkte B schneidet, dargestellt haben. Dieser *allergische Zustand* kann in diesem Augenblick noch ein potentieller, klinisch-anatomisch nicht offenbarer Zustand sein. Er besitzt zwei Richtungen: Eine (für den Beobachter der graphischen Darstellung) nach rechts orientierte und mit dem +-Zeichen versehene, die einen potentiellen allergisch-hyperergischen Zustand darstellt; die andere, nach links gerichtete und das — Zeichen tragende stellt einen potentiellen hypoergischen Zustand (einer gesteigerten Empfänglichkeit) bis zum potentiellen Extrem einer negativen Anergie dar.

Diesen potentiellen Zustand (welcher bereits mit den Mitteln der Allergometrie erhoben werden kann) kann man in Form von *allergischen Reaktionen* sichtbar machen, wenn wegen besonderer Mengen — und Zeitumstände eine besondere Antigen- Antikörper-Reaktion, die das Wesen der allergischen Erscheinung ist, eintritt. Dies wird der Fall sein, wenn im infizierten Individuum, stets wegen besonderer Mengen- und Zeitumstände (die den wirklich dunklen Teil innerhalb des biologischen Problems der Entstehung der allergischen Vorgänge bilden), Antigenmengen mit der Bedeutung einer auslösenden Dosis (um einen vielleicht ein wenig unangebrachten, für analoge Erscheinungen bereits bekannten Ausdruck anzuwenden; man könnte vielleicht besser die Bezeichnung „aufdeckende Dosis" verwenden) wirken werden, welche in unserer graphischen Darstellung von Allergenladungen gegeben werden, die von dem (zutage getretenen oder verborgenen) durch die Dosis X oder durch weitere Mengen Y bedingten Herd stammen.

Die *allergischen Reaktionen* (in Form von allergischen oder allergisierenden Erkrankungen) wurden bei uns in dem niedrigen horizontalen Rechteck dargestellt, das innerhalb der Vertikalen A—D, auf der Höhe des Buchstabens C (Rechteck G—H) eingeschaltet ist. .

Auch dieses Rechteck weist zwei entgegengesetzt gerichtete Zeichen auf: Der mit dem + Zeichen versehene Arm umfasst die allergischen Erscheinungen vom hyperergischen Typus (die *Hyperergie*, wobei unter diesem Ausdruck die Erscheinungen der Steigerung der organischen Verteidigung mit günstigen Wirkungen auf den Organismus im Kampf gegen den pathogenen Parasiten verstanden werden). Die krankhaften Erscheinungen dieser Art haben zum grossen Teil die klare und deutliche Übermacht unter den Verteidigungskräften des Wirtes. Die histogenen Reaktionen zeigen, dass die Hyperplasie der Gefässbindegewebssysteme der Verteidigung, ferner die Hyperplasie des retikulohistiocytären Systems mit der Bildung von granulomatösen Entzündungen vorherrschen, die zur Absonderung des Parasiten und zu seiner Zerstörung durch Phagocytose führen. Die Rückbildungserscheinungen sind spärlich; die humoralen Reaktionen (vergessen wir nicht, dass wir die Pilzkrankheiten behandeln und vergessen wir daher nicht das, was wir vorher über den Wert dieser Reaktionen gesagt haben) haben im allgemeinen die Bedeutung einer Enthüllung der mykotischen Infektion mit einem spärlichen oder gar keinem günstigen Verteidigungswert. Das rechte Ende dieses Armes,

welche die hyperergische Allergie darstellt, wegen welcher der Organismus des Wirtes *überempfindlich* ist und eine *gesteigerte Reaktionsbereitschaft* zeigt, ist der Sitz eines Zustandes *allergischer Immunität*, wie wir sie nach den Ausführungen Zironi's definiert haben (siehe früher). Der extreme Idealzustand wäre jener einer *positiven Anergie*, (positive Unempfindlichkeit und Reaktionslosigkeit), die dem Zustand eines erworbenen allergischen Refraktärseins entspricht. Dieser verwirklicht sich allerdings niemals (aus all den Gründen, die wir in den vorstehenden Seiten angeführt haben) beim Menschen und bei den Tieren durch spontane oder experimentelle Erkrankungen. Der beste erworbene Zustand beschränkt sich auf eine hyperergische Allergie in Form einer Hypersensibilität mit gesteigerter Reaktionsbereitschaft. Dieser Zustand tritt fast bei allen Pilzkrankheiten, welche spontan einer Heilung entgegengehen, ein (oberflächliche und tiefe Dermatophytien, durch verschiedene Ifomyceten bedingte Granulomatosis, Sporotrichose usw. usw.).

Der linke Arm des Rechteckes G—H, der das — Zeichen trägt, umfasst die allergischen Erscheinungen vom *hypoergischen Typus*, die den modifizierten *überempfindlichen und hyporeaktiven* Organismen (die nach der Auffassung Zironi's mit den Organismen im Zustand einer Überempfänglichkeit identifizierbar sind) eigen sind. Die krankhaften Erscheinungen dieser Art zeigen wenig wirksame Verteidigungsmassnahmen des Wirtsorganismus. Die histogenen Reaktionen weisen ein Vorherrschen des pathogenen Parasiten auf, der sich rasch vermehrt, lokal und auf Entfernung verbreitet, während beim Typus der reaktiven Entzündung im allgemeinen die rückbildenden, exsudativen und nekrotischen Prozesse vorwiegen, da die Anstrengungen einer wirksamen Verteidigung von seiten der vom retikulohistiocytären System vorangestellten Elemente beschränkt sind. Die humoralen Reaktionen (auch hier darf nicht vergessen werden, dass wir über die Pilzkrankheiten sprechen) sind insofern vorhanden, als sie ganz allgemein einfache Enthüller der mykotischen Infektion mit spärlicher oder überhaupt keiner defensiven Bedeutung darstellen [1]).

Das linke Ende des mit dem — Zeichen versehenen Armes des Rechteckes G—H stellt einen Zustand *negativer Anergie* (Unempfindlichkeit und Reaktionslosigkeit) dar, die sich bei den schweren Zuständen von totalem Zusammenbruch der Verteidigungskräfte, wie man sie bei einigen Fällen von aktinomykotischer, coccidioider und paracoccidioider Granulomatose beobachtet, verwirklichen kann.

Die Bogenlinien zeigen die beiden Haupttypen allergischer Orientierung bei der Entstehung und Entwicklung der Pilzkrankheiten an. Wie der Leser feststellen kann, weichen sie von der schwarzen (normergischen) Vertikallinie A—D ab und wenden sich nach links, d.h. sie drücken eine Orientierung der Allergie des infizierten Individuums gegen die hypoergischen Zustände und Reaktionen (Überempfänglichkeitszustände und analoge reaktive Erscheinungen) aus. Diese, beiden (der nicht unterbrochnen und der gestrichelten) roten Linien gemeinsame Abweichung nach links stellt den für die Entstehung einer ausgeprägten mykotischen Erkrankung notwendigen Zustand einer spezifischen Überempfänglichkeit dar; man muss sich nämlich stets vor allem vor Augen halten, dass die normale Empfänglichkeit des Menschen fast immer beschränkten Ausmasses ist und eine ziemlich grosse Widerstandskraft den Myceten gegenüber entfaltet. Zu den bereits seit langem bekannten Ursachen der Neigung zu infektiösen Krankheiten hat Zironi eine neue hinzugefügt, deren Bedeutung immer augenscheinlicher,

[1]) Die für andere typisch allergisierende Krankheiten, wie die chronische Tuberkulose, bereits gebräuchlichen allergometrischen Massnahmen könnten auch hier dazu dienen, die zwei entgegengesetzten Zeichen der allergischen Bewegung aufzudecken.

vorherrschender und unentbehrlicher wird: Jene der Sensibilisierung der Organismen und Wirtsgewebe gegenüber den Mikrobenantigenen. Diese Sensibilisierung in der Form einer *Überempfänglichkeit* hat insofern die Bedeutung eines Zustandes hypoergischer Allergie (Überempfindlichkeit und verminderte Reaktionsbereitschaft), als sie die Animalisierung des Parasiten, also seine Anpassung an die menschlichen und tierischen Gewebe gestattet, da die Verteidigungskräfte des Wirtsorganismus zu einer prompten Absonderung, Zerstörung oder Ausscheidung nicht fähig sind. Wenn die Krankheit mittels des Typus der obgenannten Gleichgewichtszustände zur Entwicklung gekommen ist (allergische Reaktion), so wird ihr weiterer Verlauf von der Aufeinanderfolge anderer allergischer Gleichgewichtszustände beeinflusst, die von der Folge eintretender und durch die verschiedenen Bedingungen der beiden reagierenden Faktoren wechselnder Antigen-Antikörper-Reaktionen abhängen. Wenn bei diesen späteren Erscheinungen die günstigen Wirkungen der Verteidigung überwiegen werden, so werden sich die allergischen Vorgänge nach rechts hin orientieren: in der Tat stellt die ununterbrochene Bogenlinie den Durchschnittstypus der Entwicklung der Krankheitsformen dar, welche unter dem Einfluss von Überempfindlichkeits- und Hyperreaktivitäts-Erscheinungen der Gewebe die mykotische Erkrankung der Heilung entgegenführen werden, wobei sie Zustände allergischer Immunitat hervorrufen. Beim anderen Falle (der von der gestrichelten, nach links gerichteten röten Linie dargestellt ist) wird der Hypersensibilitäts- und Hyporeaktivitäts-Zustand der Gewebe (Überempfänglichkeit) bis zum möglichen totalen Zusammenbruch der Verteidigungskräfte anhalten (Negative Anergie).

Das wiedergegebene Schema stellt nur wenige typische Situationen dar. Wir erinnern vor allem daran, dass beim Eindringen einer (auch pathogenen) Pilzladung in den Wirtsorganismus bisweilen die allgemeinen Kräfte der natürlichen histogenen und humoralen Verteidigung zu ihrer Zerstörung genügen. Wir erwähnen ferner die Möglichkeit, dass diese Ladung (durch geeignete Gleichgewichtszustände) rasch eine hyperergische Verteidigung anregt, die in analoger Weise (und vielleicht rascher) zur Ausscheidung des Parasiten führt; in diesem Fall wird die Krankheit nicht offenbar. In der Tat ist zu erwähnen, dass, obwohl (vor allem in gewissen Gegenden wegen geographischer, ethnischer, hygienischer und anderer Bedingungen) die Möglichkeiten und Gelegenheiten zur mykotischen Infektion vielfache sind, die Krankheit im ausgeprägten Zustand nur selten auftritt. Dies hängt wahrscheinlich nicht nur von der Wirksamkeit der Apparate der natürlichen Verteidigung, sondern auch vom direkten Auftreten von erworbenen Zuständen einer spezifischen Steigerung der Reaktionsbereitschaft ab.

Man muss sich ferner unbedingt vor Augen halten, dass die einmal eingetretenen allergischen Gleichgewichtszustände verschiedenen Vorzeichens nicht während des gesamten Krankheitsverlaufes unverändert bleiben (wie der Verlauf der beiden — der nicht unterbrochenen und der gestrichelten — Linien, welche ja nur zwei typische Vorgänge anzeigen, glauben lassen könnte); sie wechseln nämlich je nach dem innersten Wesen der Antigen- Antikörper-Reaktionen und also je nach dem Wert dieser Reaktionen. Auf diese Weise wird der Verlauf der Krankheit unregelmässig, stürmisch, wie dies den typischsten allergisierenden Formen eigen ist, wie wir ihn mittels genauer Analyse von Fällen coccidioider und paracoccidioider Granulomatosis nachweisen können und wie er sich übrigens bei der Entwicklung der chronischen tuberkulösen Granulomatosis ergibt. In dem Schema könnte daher eine rote Linie eingeschaltet werden, die mehrmals gewunden von links nach rechts und umgekehrt zieht und so die möglichen Schwankungen der allergischen Gleichgewichtszustände von der Hypoergie zur Hyperergie und umgekehrt anzeigt.

Die menschlichen und tierischen Mykosen eignen sich in ihrer allergischen Auslegung besonders gut, recht überzeugende Beispiele zu liefern, die imstande sind, das angeführte Schema lebendig zu gestalten; letzteres könnte nämlich, roh genommen, übertrieben und ausschliesslich theoretisch erscheinen. Diese Sonderstellung der Mykosen wird uns (ausser von der verhältnismässig beschränkten Empfänglichkeit des Menschen für diese Infektionstypen) besonders von der Tatsache geliefert, dass die Myceten, auch die streng pathogenen (die absolut oder stets pathogenen), einen Grad von Virulenz und Pathogenizität haben, der besonders für unseren Zweck geeignet ist. Es wäre absurd, zu behaupten, dass bei allen Infektionskrankheiten sich stets allergische Erscheinungen einstellen: Ein grundlegender Koeffizient für das Auftreten derselben ist der Grad der Virulenz und der Pathogenizität des infizierenden Erregers gegenüber der Empfänglichkeit der Wirtsorganismen. Es ist selbstverständlich, dass Ladungen von sehr virulenten Mikroorganismen bei normal empfänglichen Individuen sogleich sämtliche Verteidigungsmittel überwältigen und die Krankheit entstehen und ohne das notwendige Eingreifen allergischer Vorgänge verlaufen kann. Dies ist vor allem bei der Schizomyceten-erkrankung und in Zeiten schwerer und ausgedehnter Epidemien der Fall. Diesen Fällen gegenüber ist die relativ verminderte Angriffskraft der Pilze, auch jener ausgesprochen virulenter, da sie stets von der Umgebung stammen, auch bei empfänglichen Individuen geeignet, Zustände zu schaffen, bei welchen die bei Entstehung und Entwicklung der Pilzkrankheiten entgegengesetzten Kräfte am günstigsten stehen, um jene Gleichgewichtslagen sichtbar zu machen, welche wir von der modifizierten Empfänglichkeit und krankhaften Reaktionsbereitschaft der menschlichen und tierischen Gewebe abhängig machen.

Synthetische Übersicht:

1) Es ist weder einfach noch leicht, das Problem der Immunität der menschlichen Mykosen mit wenigen synthetischen Ausführungen zu definieren: Diese Frage ist sehr kompliziert, da die normale Empfänglichkeit des Menschen den konstant und gelegentlich pathogenen Myceten gegenüber wechselt; dies vor allem in Abhängigkeit von der analog dazu wechselnden Morphologie und Biologie der gennanten mikroskopischen Pilze, welche mittels einer systematischen Einteilung klassifiziert werden. Diese umfasst auf einem ausgedehnten Grenzgebiet mit den Schizomyceten die Protisten, die Algen und höheren Pilze.

2) Man kann immerhin im allgemeinen behaupten, dass die normale Empfänglichkeit des Menschen gegenüber der grossen Mehrzahl der Myceten (besonders der gelegentlich und ausnahmsweise pathogenen Parasiten) die Form einer „gewissen Resistenz" annimmt, die überwunden und besiegt werden muss, damit sich die Krankheit entwickelt. Es gibt nur wenige Fälle, bei welchen man behaupten kann, dass der Mensch eine primäre ausgesprochene Empfänglichkeit für mikroskopische Pilze aufweist.

3) Das Problem der Immunität bei den Mykosen des Menschen ist ausser mit dem, was oben über die an den Wirtsorganismus gebundenen Faktoren gesagt wurde, mit der Frage der Pathogenizität und Virulenz der Myceten, des Besitzes derselben an primären und sekundären Giftstoffen, welche die Bedeutung von Antigenen und Allergenen haben, eng verknüpft. Die bisher ausgeführten Untersuchungen sind noch zu spärlich, um eine genaue Erklärung der Lage abzugeben. Die älteren Untersuchungen sind nicht immer zuverlässig; zu oft wurden ferner für die Erklärung der Erscheinungen „in vivo" die aus Untersuchungen „in vitro" sich ergebenden Schlussfolgerungen angewendet, man hat ausserdem dem verschiedenen morphologischen und biologischen Verhalten

der Pilze im saprositären (kulturellen) und im parasitären Zustand nicht genügend Rechnung getragen. Es wurde dabei die Tatsache vernachlässigt, dass oft die „in vitro" exaltierte Biologie' „in vivo" sehr reduziert ist und umgekehrt wobei auch die Form des Myceten im parasitären Zustand und ihre Bedeutung innerhalb des vollkommenen biologischen Parasitenzyklus in Betracht gezogen werden muss.

Diese Untersuchungsreihe muss auf breiter Basis und mit modernen Kriterien wieder aufgenommen werden.

4) Es kann scheinbar mit einer gewissen Sicherheit behauptet werden, dass die weitaus grosse Majorität der mikroskopischen Pilze, die imstande sind, sich an das organische Substrat des Menschen unter Erzeugung von Krankheiten anzupassen, frei sind von *primären* Giften. Darunter versteht man die wahren, löslichen und diffundierbaren *Exotoxine* und die *streng spezifischen Endotoxine*, welche sich bezüglich der Reaktion des Wirtsorganismus wie Exotoxine verhalten können. Eine Ausnahme bilden einige Feststellungen bezüglich der Fähigkeit einiger Pilzarten, wahre spezifische Endotoxine im obgenannten Sinne zu erzeugen. Die spärlichen Behauptungen über das Vorhandensein von diffundierbaren mit wirklichen Exotoxinen vergleichbaren Giftstoffen sind zu überprüfen, da sie sehr zweifelhaft sind. Mehr als das Studium der Pilzbiologie „in vitro" ist es der Befund von besonderen humoralen Reaktionen (Positivität bei der Untersuchung der Opsonine, Mykolysine, Mykotropine usw.) bei menschlichen und tierischen Organismen (mit spontaner oder experimenteller Mykose), welcher noch heute bei der Biologie des Pilzparasiten die Existenz von Antigenen als Ausdruck einer toxischen Tätigkeit und mit der Fähigkeit, im Wirtsorganismus Verteidigungsreaktionen von streng spezifischer immunitärer Bedeutung hervorzurufen, anzunehmen gestattet. Aber die Beispiele dieser Art (welche uns von den Untersuchungen über die menschliche und experimentelle Sporotrichose, über die experimentellen Aspergillosen usw. geliefert werden) sind noch zu gering und oft zweifelhaft. Ferner scheinen diese Ausdrücke einer (vorwiegend humoralen) vielleicht ins Kapitel der antitoxischen Immunität einzureihenden Verteidigung, jedenfalls innerhalb des Haushaltes des kranken Organismus, von sehr beschränktem Wert zu sein. Der Organismus sorgt nämlich für seine Verteidigung häufig mittels anderer Formen der Immunität.

5) Es ist hingegen sichergestellt, dass fast alle Myceten *aspezifische* oder nur *wenig spezifische* (selten *ausgesprochen spezifische*) Endotoxine besitzen, die als Stoffe anzusehen sind, welche von der Zerlegung der Bestandteile des Pilzkörpers stammen und auf Protide, Lipide und Kohlenwasserstoffe zurückgehen, wobei sie sowohl isoliert als auch zu mehr oder weniger spaltbaren Bündeln vereint auftreten. Viele dieser Stoffe haben die Bedeutung von Antigenen und oft von Allergenen; sie rufen die Bildung von Antikörpern, Sensibilisierungen allergischer Natur und sehr häufig Veränderungen der histogenen Reaktionsbereitschaft hervor, die sich in Form einer Exaltierung der normalen Verteidigungsmassnahmen der Gewebe des Wirtsorganismus offenbaren. Es ergeben sich so im Verlauf der mykotischen Krankheiten (besonders der langen und schweren) und beim geheilten Individuum Zustände einer Hyperresistenz den Reinfektionen gegenüber, die den Anschein von Immunität haben. Diese besondere Form von Immunität ist fast immer mit humoralen und histogenen Veränderungen von sicherlich allergischer Natur verbunden, weshalb sie als eine *allergische Immunität* bezeichnet werden kann. Experimentelle Untersuchungen und klinische Beobachtungen bei verschiedenen Pilzgranulomatosen, den Dermatophytien, der Sporotrichose, den Hefepilzaffektionen, den schwersten allergisierenden Mykoseerkrankungen, wie das coccidioide und paracoccidioide Granulom, lassen in der Tat die Annahme zu, dass wegen der stets nachweisbaren

engen Verbindungen zwischen den allergischen Vorgängen und den Erscheinungen gesteigerter Verteidigung, die besondere Immunitätsform, um die es sich handelt, von vorwiegend, wenn nicht absolut allergischer Natur sei.

6) Es ist unleugbar, dass abnormale Sensibilisierungen und Veränderungen der Reaktionsbereitschaft des Wirtsorganismus bei der Entwicklung von sehr vielen mykotischen Krankheiten fast konstant zu finden sind; man muss denselben eine grundsätzliche Bedeutung auch bei der inneren Ausbildung dieser Krankheitsformen zuerkennen, wobei der besonderen Empfänglichkeit des Wirtsorganismus und der eigenartigen Biologie der angreifenden Keime Rechnung getragen werden soll: Die relative Resistenz des Ersteren gegenüber der gewöhnlich nicht starken Pathogenizität der Letzteren (die im allgemeinen von der Umgebung stammen) gestatten die Annahme (und die experimentellen Proben haben diese Tatsache bestätigt), dass eine besondere spezifische Prädisposition, die einer Überempfänglichkeit gleichkommt, wie sie Zironi definiert hat und die auf einen Zustand hypoergischer Allergie zurückzuführen ist, notwendig sei, damit sich die antagonistische Symbiose Mycet-Wirtsorganismus in Krankheit umsetzt, mit anderen Worten, damit die Anpassung des Pilzes saprositären Ursprungs an die menschlichen und tierischen Gewebe erfolgen könne. Wenn die mykotische Erkrankung ausgeprägten Charakter angenommen hat, so modifizieren die abwechselnden und verschiedenen Umstände der reagierenden Antigenladungen und Antikörper die allergischen Gleichgewichtszustände in oft entgegengesetzte Richtungen unter Erzeugung von bald hyperergischen Allergien bis zu allergischen Immunitätszuständen, bald schweren hypoergischen Allergien, negativen Anergien, d.h. von Zuständen der Überempfänglichkeit, die geeignet sind, den pathogenen Parasiten triumphieren zu lassen.

7) Wenn nun auch die Möglichkeit nicht geleugnet werden kann, dass bei den komplizierten Erscheinungen immunitärer Natur, die im Verlauf einer mykotischen Erkrankung des Menschen auftreten, Episoden spezifischer Bedeutung mitspielen, die von primären Giften hervorgerufen werden, ist es sicher, dass sie nicht die Hauptaufgabe bei der Verteidigung des Wirtsorganismus zu erfüllen haben. Diese Verteidigung scheint hingegen vorwiegend an die spezifischen und aspezifischen Veränderungen allergischen Charakters gebunden zu sein, die durch sekundäre Giftstoffe mikrobischen Ursprungs bedingt sind (allergische Immunität).

8) Es ist noch nicht klar, welche Bedeutung die Wirkung von aspezifischen Produkten des Stoffwechsels des Parasitenmikroorganismus und die Wirkung von Mikrobenenzymen als Substanzen, die von den Reaktionszellen des Krankheitsherdes stammen, bei dem Haushalt des krankhaften Vorgangs haben können.

9) Man muss ferner auch in Betracht ziehen, dass unter den Myceten, die als Erreger von Krankheitsformen des Menschen angesehen werden, sich solche befinden, die nicht nur unfähig sind, Primärgifte abzusondern, sondern auch keine spezifischen und aspezifischen Sekundärgifte erzeugen können. Der absolut umschriebene Charakter der Krankheit, die Abwesenheit von auf irgend eine Weise erhebbaren humoralen und histogenen Veränderungen lassen darauf schliessen. Bei diesen Fällen ist die gesamte Verteidigung des Wirtsorganismus an die Mittel der normalen Reaktionsfähigkeit, an die sogenannte natürliche Immunität gebunden, die sich bisweilen auch mit relativ hervorragenden Ausdrucksformen offenbaren kann. Zwischen diesen Fällen (die von den durch ganz selten pathogene Myceten, wie durch die Mycelia sterilia bedingten Pilzgranulomatosen dargestellt werden) und jenen, welche die ausgeprägten chronischen, typisch allergisierenden Mykosen umfassen, kann man eine ganze Stufenleiter von wechselnden

Zuständen feststellen, die sich angesichts der verschiedenen Morphologie und Biologie der angreifenden Myceten ergeben können.

* * *

Bezüglich des Schrifttums siehe die ausführlichen Arbeiten von C. Cavallero, „L'allergia e l'immunità nelle micosi" (Die Allergie und die Immunität bei den Mykosen), „Mycopathologia" Bd. II und Bd. III (1939—1941).

* * *

Riassunto:

1) Definire in poche proposizioni sintetiche il problema della immunità delle micosi umane non è cosa semplice nè facile: esso problema è molto complesso perchè la normale recettività dell'uomo di fronte ai miceti patogeni obbligati ed occasionali è varia in dipendenza sopratutto della analogamente varia morfologia e biologia dei detti funghi microscopici ordinati in una sistematica che spazia in un esteso campo confinante con gli schizomiceti, i protisti, le alghe ed i funghi superiori.

2) In linea generale tuttavia si può affermare che la recettività normale dell'uomo di fronte alla grande maggioranza dei miceti (particolarmente di quelli parassiti patogeni occasionali ed eccezionali) è nella forma di una „certa resistenza" che deve essere superata e vinta affinchè la malattia si conclami. Sono pochi i casi per i quali si può affermare che l'uomo presenta una primitiva spiccata recettività di fronte a funghi microscopici.

3) Il problema dell'immunità nelle micosi dell'uomo, oltre che con quanto sopra si è detto circa i fattori intrinseci all'ospite, è strettamente connesso con quello della patogenicità e virulenza dei miceti, con il possesso da parte di questi di veleni primari e di veleni secondari che abbiano significato di antigeni e di allergeni. Le ricerche sin ora eseguite sono ancora esigue per una chiarificazione esatta della situazione; gli studi più antichi non sono sempre attendibili; troppo spesso inoltre si sono applicate per la spiegazione dei fenomeni „in vivo" le conclusioni tratte da ricerche „in vitro"; non si è sufficientemente tenuto presente il diverso comportamento morfologico e biologico dei funghi in stato saprositario (colturale) ed in stato parassitario, trascurando il fatto che molte volte la biologia esaltata „in vitro" è molto degradata „in vivo" e viceversa, tenuto anche calcolo della forma del micete allo stato parassitario ed il suo significato nel completo ciclo biologico di parassita. Questo complesso di studi deve essere ripreso su larga scala e con criteri moderni.

4) Sembra potersi affermare con una certa sicurezza che la grandissima maggioranza dei funghi microscopici capaci di adattarsi al sustrato organico dell'uomo producendo malattie, è destituita di *veleni primari* intendendo con questo le vere *esotossine* solubili e diffusibili e le *endotossine strettamente specifiche* capaci di comportarsi come esotossine ai fini della reazione dell'ospite. Eccezion fatta di qualche accertamento circa la capacità di produzione „in vitro" per alcune specie fungine di vere endotossine specifiche nel senso sopradetto, le scarse affermazioni sul rinvenimento di veleni diffusibili paragonabili a vere esotossine sono da ricontrollare perchè molto dubbie; più che lo studio della biologia fungina „in vitro", è stato il reperto negli organismi umani ed animali (spontaneamente o sperimentalemente micosici) di particolari reazioni umorali (positività nella ricerca di opsonine, micolisine, micotropine ecc.) che può lasciar supporre ancor oggi l'esistenza, nella biologia del micete parassitante, di antigeni espressione di una attività tossica capaci di provocare nell'ospite reazioni difensive di valore immunitario strettamente specifico. Ma gli esempi di questo genere (fornitici da ricerche sulla sporotricosi umana e sperimentale, sulle aspergillosi sperimentali, ecc.) sono ancora troppo esigui, spesso dubbi; sembra inoltre, in ogni caso, che tali espressioni di difesa (prevalentemente umorale) e forse inquadrabili nel capitolo della immunità antitossica, siano di limitatissimo valore nella economia dell'organismo malato che spesso provvede a difendersi con altre forme di immunità.

5) E'invece accertato che quasi tutti i miceti posseggono delle *endotossine aspecifiche* o *scarsamente specifiche* (di rado *nettamente specifiche*), intese come sostanze derivate dalla degradazione dei componenti il corpo fungino e riportabili a protidi, lipidi, carboidrati, sia isolate come riunite in fascio più o meno scindibile. Molte di queste sostanze hanno valore di antigeni e spesso di allergeni; provocano la formazione di anticorpi, sensibilizzazioni di natura allergica e molto spesso modificazioni della reattività istogena rivelabili in forma di una esaltazione delle normali difese dei tessuti dell'ospite; si integrano così nel corso di malattie micosiche (particolarmente di quelle lunghe e profonde) e nel soggetto guarito, condizioni di iperresistenza alle reinfezioni che hanno parvenza di immunità. Questa speciale forma di immunità è quasi sempre connessa con modificazioni umorali ed istogene di natura sicuramente allergica per cui essa può essere individuata come una *immunità allergica*. Ricerche sperimentali e osservazioni cliniche in granulomatosi fungine varie, nelle dermatofizie, nella sporotricosi, nelle affezioni da lieviti, nelle più gravi malattie micosiche allergizzanti quali il granuloma coccidioide e quello paraccoccidioide lasciano infatti ritenere che, per le strette connessioni sempre dimostrabili tra movimenti allergici e fenomeni di aumentata difesa, la speciale forma di immunità di cui si tratta sia di natura prevalentemente se non assolutamente allergica.

6) E'innegabile che sensibilizzazioni abnormi e modificazioni della reattività dell'ospite sono quasi costantemente presenti nella evoluzione di moltissime malattie micosiche e si devono ammettere come di capitale importanza anche nella genesi intima della stessa forma morbosa, tenuto in conto della particolare recettività dell'ospite e della singolare biologia dei germi aggressori: la relativa resistenza del primo di fronte alla di solito non alta patogenicità dei secondi (generalmente di provenienza ambientale) lasciano presupporre (e le prove sperimentali hanno confermato il fatto) che, perchè la simbiosi antagonistica micete-ospite si traduca in malattia, perchè, in altre parole, sia possibile l'adattamento del fungo di origine saprositaria nei tessuti umani ed animali viventi, sia necessaria una particolare predisposizione specifica di questi, identificabile in una iperrecettività così come l'ha definita Zironi, e riportabile ad una condizione di allergia ipoergica. Quando la malattia micosica si è conclamata, allora le alterne e diverse vicende delle cariche reagenti di antigeni e di anticorpi modificano gli equilibri allergici in sensi spesso opposti con la creazione ora il allergie ipererghiche sino a stati immunitari allergici, ora di allergiche ipoergiche gravi, di anergie negative, stati, cioè, di iperrecettività atte al trionfo del parassita patogeno.

7) Pertanto, pur non negando le possibilità che, nei complessi fenomeni di natura immunitaria atti a comparire nel decorso di una malattia micosica dell'uomo, giochino episodi di valore specifico, provocati da veleni primari, è quasi certo che essi non hanno il preponderante compito nella difesa dell'organismo ospite; tale difesa sembra invece essere legata prevalentemente a modificazioni specifiche ed aspecifiche di natura allergica provocate da veleni secondari d'origine microbica (immunità allergica).

8) Non è ancora chiaro quali importanze possono avere nella economia del processo morboso l'azione di prodotti aspecifici del ricambio del microrganismo parassita, e l'azione di enzimi microbici come di sostanze d'origine delle cellule reattive del focolaio morboso.

9) Si tenga ancora presente che tra i miceti ritenuti sostenitori di forme morbose dell'uomo ve ne sono di quelli probabilmente incapaci di elaborare non solo veleni primari ma altresì di liberare veleni secondari specifici ed aspecifici: lo lascia presupporre la natura assolutamente circoscritta della malattia, l'assenza di modificazioni umorali ed istogene in qualsiasi modo rivelabili; in questi casi tutta la difesa dell'ospite è legata ai mezzi della normale capacità reattiva, alla immunità cosidetta naturale che talora può mostrarsi anche con espressioni relativamente grandiose. Tra questi casi (integrati da granulomatosi fungine da miceti patogeni eccezionali come, ad es. i Mycelia Sterilia, *Madurella*, *Indiella*) e quelli integranti le più conclamate micosi croniche tipicamente allergizzanti, è possibile individuare tutta una gamma di situazioni variabili possibili a verificarsi data la diversa morfologia e biologia dei miceti aggressori.

Per la bibliografia si consulti l'esteso lavoro di *C. Cavallero*, „L'Allergia e l'Immunità nelle micosi", Mycopathologia vol. II e vol. III, (1939—1941).

Resumen:

1) El problema de la inmunidad de las micosis humanas no puede definirse, simple y sencillamente, en unas cuantas proposiciones sintéticas, siendo muy complicado porque la normal receptividad del hombre frente a los hongos patógenos obligados y ocasionales, es variable, en relación a una otro tanto variable morfologia y biologia de dichos honguillos microscopicos, ordenados en una sistematica que espacia en un ancho campo desde lo Esquizomicetos, los Protistas, hasta las Algas y los Hongos superiores.

2) En linea general puede, sinembargo, decirse que la receptividad normal del hombre frente a la mayor parte de los hongos (particularmente frente aquellos patógenos ocasionales y excepcionales) tiene el aspecto de una „tal cual resistencia", que debe ser vencida afin que la enfermedad pueda conclamarse. Pocos son lo casos en los cuales el hombre presenta una clara receptividad primitiva frente a los hongos microscopicos.

3) El problema de la inmunidad en las micosis del hombre, además de cuantos e ha dicho acerca de los factores intrinsecos del huésped, está estrictamente conjunto con aquello de la patogenicidad y de la virulencia de los micetos, que poseen venenos primarios y venenos secundarios que tienen el significado de antígenos y de alérgenos. Las buscas hasta la fecha efectuadas son todavía escasas para el esclarecimiento de la situación, y los estudios más antiguos no siempre atendibles. Además, muy a menudo, han sido aplicadas para la explicacíon de los fenomenos „in vivo" las conclusiones traidas de la buscas „in vitro". En fin, no se ha tenido bastante en consideración el diferente comportamiento morfologico y biologico de los hongos en estado saprofitario (cultural) y en estado parasitario, olvidando el hecho que muchas veces la biologia de hongos exaltada „in vitro" esta muy degradada „in vivo" (o al opuesto), considerando aún la forma del hongo en el estado parasitario y su significación en el ciclo biologico completo del parásito. Este conjunto de estudios tiene que ser empiezado amplia y modernamente.

4) Parece poder afirmar bastante seguramente que la mayoria de los hongos microscopicos que pueden adaptarse al sostrato organico del hombre causando enfermedades, carece de venenos primarios, querendo decir de verdaderas exotosinas solubles y difusibles y de endotoxinas estrictamente aspecificas capacitadas en comportarse como exotosinas a los fines de las reacciones del huespéd. Hecha excepción de unas cuantas afirmaciones acerca la produccion „in vitro" por parte de unas especies de hongos de verdaderas endotosínas especificas de las cuales se ha hablado, las escasas afirmaciones sobre la existencia de venenos difusibles parecidos a verdaderas exotosinas tienen que ser confirmadas, siendo muy dudosas. Más que el estudio de la biologia de hongos „in vitro", la presencia en organismos animales y humanos (infectados artificial o naturalmente) de ciertas reacciones humorales (positividad en la busca de opsoninas, micolisinas, micotropinas, etc.) puede hacer dudar de la existencia, en la biologia del micete parasito, de antigenos, expression de una actividad tóxica capacitada en provocar en el huespéd, reacciónes de defensa de valor inmunitario estrictamente especifico. Mas lo ejemplos de este tipo demonstrados por buscas en las esporotricosis humana y experimental, sobre aspergilosis experimental, etc. son todavía muy escasos y tal vez dudosos. Parece, además, que, en todos casos, dichas espresiones de defensa (sobre todo humorales, y probablemente encuadrables en el capítulo de la inmunidad antitóxica) sean de valor muy limitado en la economia del organismo enfermo que, a menudo, tiene que defenderse con otras formas de inmunidad.

4) Al contrario, ha sido aciertado que casi todos los micetos poseen unas toxínas especificas o escasamente aspecificas (raramente toxínas bien especificas), entendidas como substancias derivadas de la degradación de lo componentes del cuerpo fungino y referibles a protidos, lipidos y glucidos, sea aisladamente, sea reunidas en haces más o menos escindibles. Muchas de estas substancias tienen el valor de antígenos y a menudo de alergenos, provocando la formación de anticuerpos, sensibilizaciones de natura alérgica, a, muy a menudo, modificationes de la reactividad histógena rievelables como una exaltación de las normales defensas de los tejidos. En esta manera se integran, durante el decurso de enfermedades micosicas (particolarmente de aquellas largas y profundas) y nel subjecto sanado, condiciones de iperresistencia a reinfecciones que tienen semejanza con la immunidad. Esta particolar forma de inmunidad casi, siempre conjunta con modificaciones histogenas y humorales, de naturaleza seguramente alérgica puede ser individuada como una inmunidad alérgica. Buscas experimentales y observaciones clinicas hechas

en granulomatosis funginas diferentes, en dermatoficias, en esporotricosis, en afecciones provocadas por levaduras, en las más graves enfermedades micosicas alergizantes (como el granuloma coccidioidal y aquel paracoccidioidal), dejan suponer que, para las estrictas correlaciones siempre demonstrables de los movimientos alérgicos y los fenomenos de aumentada defensa, las especiales formas de inmunidad de que se trata sean de naturaleza prevalentemente, si acaso no fuera absolutamente, alérgicas.

5) Es inegables que sensibilizaciones abnormes y modificaciones de la receptividad del huespéd están casi siempre presentes en la evolución de muchisima enfermedades micosicas, y estas tienen que haber una capital importancia también en la génesis de la misma forma morbosa, considerando aún la particular receptividad del huésped y la singular biologia de los microorganismos agresores: la relativa resistencia del primero frente a aquella por lo regular no elevada patogenicidad de los segundos (generalmente de proveniencia ambiental) dejan suponer (y las buscas experimentales han confirmado el hecho) que, porque la simbiosis antagonista miceto-huésped traduzcase en enfermedad (es decir, en otras palabras, porque sea posibile la adaptacióu del hongo de origen saprofitaria en los tejidos humanos y en animales vivente) sea necessaria una particular predisposición de estos, identificable con una iperreceptividad, asi como ha sido definida por Zironi, y referible a una condizión de alergía hipoérgica. Cuando la enfermedad micosica ha sido conclamada, es entonces que las alternas y diferentes cargas reactivas de antigenos y anticuerpos modifican los equilibrios alérgicos en sentido a menudo opuesto, con la creación sea de alergías iperérgicas hasta el estados inmunitarios alérgicos, sea de alergías hipoérgicas graves, de anergías negativas, estados, todos, de iperreceptividad adaptadas al triunfo del parásito patogóno.

6) En relación a todo eso, aunque no pueda negarse las possibilidades de que, en los complejos fenomenos de naturaleza inmunitaria que pueden comparecer durante el decurso de la enfermedad micosica del hombre, puedan mostrarse fenomenos episodicos de valor especifico provocados por venenos primarios, es casi seguro que estos no tienen un valor preponderante en la defensa del organismo del huespéd. Esta defensa parece estar ligada sobre toto a modificaciones especificas y aspecificas de naturaleza alérgicas provocadas por venenos segundarios de origen microbica (inmunidad alérgica).

7) Todavia no está esclarecido el problema del importancia que puedan tener en la economia del proceso morbos la acción de productos aspecificos de ricambio del microorganismo parásito, y la acción de los encimas microbicos asi como de substancias derivadas de las celulas reactivas del centro morboso.

8) Debe tenerse presente, aún que entre los micetos que créese capacitados en sostener formas morbosas del hombre, hay unos cuantos que están probablemente incapacitados de elaborar no solamente unos venenos primarios, sino también de desencatenar venenos segundarios especificos y aspecificos. Esto deja suponer la naturaleza absolutamente circumscripta de la enfermedad, la ausencia de modificaciones histógenas y humorales de cualquier manera que puedan revelarse; en estos casos toda la defensa del huésped está ligada con los medios de la normal capacidad reactiva, a la inmunidad asi dicha natural, que en ciertos casos puede mostrarse tambien con expresiones relativamente magnas. Entre estos casos, integrados en las granulomatosis funginas por micetos patogenos excepcionales (como, por ejemplo, los „Mycelia sterilia" de los géneros *Madurella y Indiella*) y aquellos integrantes la micosis cronicas conclamadas tipicamente alergizantes, es posible individuar toda una escalera de situaciones variables que pueden verificarse en relación a la diferente morfologia y biologia de los micetos agresores.

Para la bibliografia véase la extensa memoria de C. Cavallero „La alergia y la inmunidad en las micosis". Mycopathologia, vol. II, e vol. III, (1939—1941).

Abstract:

1) The problem of immunity against human mycosis is not to define, the normal receptivity of man in relation to the pathogenic, obliged and occasional, fungi being different in relation to the morphology and biology of the microörganisms related with Schizomycetes, Protista, Algae and Higher Fungi.

2) Generally speaking, the normal receptivity of the man in relation to most fungi

(chiefly the parasitic pathogenic occasional and exceptional ones) is not primitive and clearly defined, appearing but as a „certain resistance".

3) The problem of human immunity *versus* fungi is also related with pathogenicity and virulence of fungi, and the property of primary and secondary poisons with signification of antigens and allergens. Too little up to now has been studied on this subject: the older conclusions are not allways justified; too frequently the conclusions deduced from „in vitro" experiences are applied to „in vivo" phenomena, not remembering the diversity between morphology of fungi living in culture (saprophytically) and in tissues (parasitically), the morphology and biology being lessened „in vivo" and not „in vitro", or „viceversa".

4) Most of fungi adapted to the parasitic life on man is devoid of primary poisons, namely true soluble and diffusible *exotoxins* and strictly specific *endotoxins*, as related to host reactions. Only a few species producing true specific endotoxins are known, the production of true diffusible exotoxins being very doubtful. The production of antigens has been supposed mostly on the base of peculiar humoral host reactions (presence of opsonins, mycolysins, mycotropins, etc.) as expressions of toxic mycotic activity producing host defensive reactions, strictly specific from immunitary standpoint. But unfrequent and not allways sure are the data on this subject (chiefly obtained from human and experimental sporotrichosis, experimental aspergillosis, and so on); in addition is possible that this defense, mostly humoral (and probably antitoxic immunity), is of very reduced importance in the economy of diseased host.

5) Most of fungi are capable of production of aspecific — or scarcely specific — endotoxins (rarely well specific), as substances derived from the metabolic degradation of protids, lipids and glucids, single or associated. A number of substances may be considered as antigens or allergens, being capable of antibodies production, allergic sensibilizations, frequently also modification of hystogenic reactivity related with a greater defence of host tissues. In this way, during the mycotic diseases (chiefly during long and deep diseases) and in recovered patients, may be found conditions of hiperresistence with appearance of immunity, generally connected with humoral and histogenic modifications, almost surely allergic, that may be defined as *allergic immunity*. Experimental researches and clinical observations on different fungic granulomatosis, dermatophytic diseases, sporotrichosis, diseases by yeasts, most allergetic mycosis as coccidioidal and paracoccidioidal granulomata, are supposed to be of prevalent — if not exclusive — allergic nature, for the connections between allergic movements and strenghtened resistance.

6) Abnormal sensibilizations and modifications of host reactivity are almost allways present in the evolution of many mycotic diseases, and very fundamental for the genesis of the disease, also in consideration of the peculiar receptivity of the fungus and the singular biology of parasitic microörganisms. A peculiar specific predisposition of host to the disease appears to be necessary for the evolution of the antagonistic symbiosis host-fungus in the disease, for the relative host resistance, and the low fungi pathogenicity (mostly derived from the environment). This predisposition may be only the hyperreceptivity, and according Zironi, a hypoergic allergy. When the mycotic disease is fully declared, the reactive charges of antigens and antibodies modify the allergic equilibria in hyperreceptivity creating hyperergic allergies up to allergic immunity or deep hypoergic allergies, or negative anergies, and so on.

7) The defense of the organism is related chiefly to specific and aspecific modifications of allergic nature derivated from secondary poisons of microbial origin (allergic immunity), the immunity derived from primary poisons being the least important.

8) The relations between economy of morbidic process and effect of aspecific products of the methabolism of the parasitic microörganism, as well as the effect of microbic enzyms, and the effect of the substances derivated from the reactive cells of the morbidic center is to be studied.

9) Between the fungi presumed to be pathogenic for man a few are not producing primary, nor secondary poisons, as for the circumscript nature of the disease and absence of revelable hystogenic and humoral defenses. In the case the host defense is related to the so called natural immunity or normal reactive capacity, not rarely of great importance, as, e.g., in mycotic granulomatosis caused by exceptional pathogenic fungi, like the Mycelia sterilia of the genera *Madurella* and *Indiella*. Between the mycotic

granulomatosis caused by exceptional pathogenic fungi, and chronic mycosis typically allergic, a great number of intermediary positions is found, in relation to the different biology and morphology of parasitic mycetes.

For bibliography see the memories of C. Cavallero „The allergy and immunity of the mycosis". Mycopathologia, Vol. II and vol. III, (1939—1941).

L'allergia e l'immunità nelle micosi

4°: Allergia e immunità nelle micosi da Ifomiceti e da Ficomiceti (Chitridiali e Mucoracee).

per

Cesare Cavallero

(*Dall' Istituto di Anatomia de Istologia patologica della R. Università di Pavia*)

(1.I.1941.)

Sporotricosi

Segnalata fin dal 1898 negli Stati Uniti d'America da Schenk, la sporotricosi è assurta al grado di vera entità morbosa, clinica ed anatomica per merito precipuo degli autori francesi: noi dobbiamo a De Beurmann e Gougerot gli studi principali sugli aspetti clinici, sul decorso, sugli esiti e sui quadri anatomo-patologici di questa malattia ed a Widal ed Abrami i principali contributi sulle sue caratteristiche sierologiche. Con le ricerche di questi autori la diagnosi clinica e micologica della forme sporotricosiche si son venute a trovare alla portata di tutti e di qui ne son derivate per gli ammalati una prognosi esatta ed un trattamento terapeutico efficace (Landouzy).

Riteniamo inutile intrattenerci con dettagli sulla tecnica degli esami sierologici; le modalità tecniche da seguire nelle prove di agglutinazione e di fissazione del complemento per l'accertamento delle forme sporotricosiche sono riportate in ogni trattato di micopatologia e d'altro canto non si discostano molto dai classici procedimenti della siero-agglutinazione di Widal per le forme tifose-paratifose e della reazione di Wassermann per la sifilide. Più importante agli scopi pratici ci sembra sia invece il soffermarci sul valore diagnostico di queste prove.

Nei riguardi di questo punto noi invero siamo ancora rimasti ai concetti fondamentali già formulati da Widal e Abrami fin dal 1908: *che la reazione non ha valore specie-specifico, ma soltanto un valore di gruppo e che tale reazione non costituisce un criterio assoluto per la diagnosi della malattia.* Si sa infatti che i sieri degli sporotricosici agglutinano le sospensioni di *Actinomyces* e di mughetto (De Beurmann e Gougerot; Widal e Abrami; Rothe etc.) e fissano il complemento di fronte ad antigeni preparati da questi due funghi, come pure si conosce il fatto reciproco che sieri di actinomicosici (Yazbek; Bolognesi e Chiurco; Ronchese etc.) e di malati di mughetto (De Beurmann, Gougerot e Vaucher ed altri) coagglutinano e cofissano di fronte a colture di *Sporotrichum*. D'altra parte va anche notato che, quando si usano i sieri omologhi, l'agglutinazione delle spore e la fissazione completa del complemento avvengono a diluizioni più alte di quelle che si verificano con i sieri eterologhi; mentre infatti il siero sporotricosico agglutina generalmente le sospensioni di *Sporotrichum* a diluizioni di $^1/_{200}$—$^1/_{500}$ (Rouchard, Rubens, Duval e Bodolec, 1909; Costa, 1911; Pidone e Fiorito, 1922; Fontoynant e Carougeau, 1922; Benedek, 1926; Benedetti, Fiorito e Nicotra, 1927; Jacono, 1927; Mantarro, 1933 etc.), i sieri degli actinomicosi e degli ammalati di mughetto non le agglutinano che a diluizione di $^1/_{50}$—$^1/_{150}$.

I fatti di aspecificità delle reazioni sierologiche da *Sporotrichum* non si limitano ai lieviti ed agli *Actinomyces*, ma si estendono anche ad altri gruppi di miceti: sono citati

nella letteratura dei casi in cui i sieri di emisporosici (Gougerot e Caraven), di tricofiziasici, di individui con micosi da lieviti (De Beurmann, Gougerot e Vaucher) e con micosi da *Corethropsis hominis* (Spillman e Jannin) coagglutinavano e cofissavano di fronte ad antigene sporotricosico. Non sembra invece che il siero di sporotricosici sia capace di deviare il complemento di fronte all' antigene luetico, sebbene esistano alcune antiche osservazioni (Casagrandi, Stancanelli) che parlano anche per una tale possibilità; in questi casi è però sempre da tenersi presente l'eventualità non eccezionale, già segnalata da De Beurmann e Gougerot (1907) e confermata dallo stesso Stancanelli (1925), di una associazione morbosa, d'una sovrapposizione cioè di una micosi su di una infezione luetica di antica data.

Di fronte a queste limitazioni, data l'esistenza di antigeni comuni agli sporotrichi ed ai funghi affini vicini o lontani nella scala botanica e in assenza di ricerche specificamente dirette ad analizzare l'antigene sporotricosico ed eventualmente a smembrarlo per ricercarne le frazioni specifiche, le prove sierologiche della sporotricosi perdono molto del loro valore diagnostico; giustamente quindi De Beurmann e Gougerot già nel 1909 le ponevano tra gli elementi sussidiari di giudizio e davano invece il massimo valore diagnostico all' isolamento colturale del micete dalla lesione. Ed anche alcuni recenti ricercatori (Lawless; Sartory A. e R., Meyer J. e M.), che hanno approfondito le questioni inerenti alla diagnosi clinica e di laboratorio della sporotricosi e delle altre affezioni micosiche affini, hanno concluso nello stesso senso, ripetendo quanto De Beurmann e Gougerot avevano già affermato nel loro classico trattato sulla sporotricosi.

Le prove agglutinanti e le prove di fissazione, se non costituiscono un criterio assoluto per una diagnosi specifica, conservano pur sempre una certa importanza in quanto permettono di giungere ad una diagnosi generica di micosi e nello stesso tempo ci danno modo di indirizzare in modo adeguato la nostra condotta terapeutica. Questa è la conclusione fondamentale che scaturisce dai lavori di Widal e Abrami e dalle osservazioni dei numerosi altri ricercatori che si sono occupati dell' argomento, ed è per questo che agli scopi pratici le prove sierologiche nelle micosi si sono dimostrate in ogni tempo di somma utilità.

Le modificazioni umorali dimostrabili nel corso delle svariate affezioni da *Sporotrichum* non si limitano alla presenza nei sieri di agglutinine e di sostanze capaci di deviare il complemento di fronte all' antigene specifico; esistono nei sieri degli sporotricosici anche degli *anticorpi precipitanti* (Widal; Sicard e Gougerot, 1908), generalmente però in quantità troppo basse per esser utilizzabili ai fini diagnostici. Vi esistono poi a detta di Caussade (1908) e di Milhit (1908) delle *opsonine* le quali starebbero a denunciare una partecipazione attiva dell' organismo all' infezione, non solo come essere produttore di anticorpi verso apporti proteici eterogenei non dannosi, ma sopratutto come sorgente di anticorpi di tipo immunitario in senso stretto capaci di opporsi validamente all' invasione parassitaria. La presenza nei sieri di questi anticorpi ha indotto gli autori a formulare il concetto della immunità verso la sporotricosi; si è venuto così impostando il capitolo dell' *immunità*, un capitolo che ha già al suo attivo alcuni contributi molto interessanti e probativi.

Già dal 1908—1909 De Beurmann e Gougerot hanno dimostrato che con l'inoculazione di colture uccise e quindi di colture vive di *Sporotrichum beurmanni* si può conferire all' animale da esperimento una *immunità attiva* di un certo grado ed entità; essi hanno ottenuto da questi animali dei sieri antisporotricosici, non micocidi „in vitro", ma capaci di potere preventivo e curativo. E questi risultati sono stati confer-

mati in alcune ricerche parallele condotte nello stesso tempo da Abrami, Brissaud e Joltrain (1908). Widal e Abrami invece, coltivando il fungo in terreni addizionati di siero di sporotricosici, non hanno osservato nè micolisi, nè evidente inibizione dello sviluppo.

Questi studi recentemente ripresi in campo sperimentale, sebbene siano ancora alquanto incompleti, pure ci danno già modo di intravvedere per l'avvenire degli ampi sviluppi. Risaliamo al primo lavoro di Jessner del 1922: questo autore osservava che al seguito di inoculazioni cutanee e sottocutanee del fungo si veniva sviluppando nello animale un' immunità parziale alle reinfezioni, localizzata nella sede della prima infezione. Il fatto ha trovato conferma in linea di massima nelle successive ricerche più complete di Kesten e Martenstein (1929).

Jessner aveva studiato l'*immunità locale*; Kesten e Martenstein studiano invece l'*immunità generale* che si stabilisce in seguito ad una prima infezione cutanea. Essi partono dall' osservazione che nell' animale in cui si son prodotte delle lesioni cutanee si ha alle reinoculazioni del fungo in vena un abbreviamento del primo periodo setticemico della malattia per rapida scomparsa del fungo inoculato dal circolo. Gli autori inoculano un gruppo di animali per via cutanea con uno *Sporotrichum* e, a cominciare dal 4° giorno dalla prima infezione, li reinoculano per via venosa con dosi giornaliere assai alte di *Sporotrichum* omologo, mentre altri animali inoculati egualmente per via cutanea non ricevono il fungo per via venosa e vengono tenuti per controllo. Tutti gli animali dopo 10—20 giorni presentano la tipica lesione cutanea sporotricosica di prima infezione; quelli reinoculati, tenuti in osservazione per più di 80 giorni, sopravvivono alle alte e ripetute dosi di fungo inoculate endovena, in essi anzi non compaiono altre lesioni all' infuori di quella preparante cutanea, nè agli organi interni nè sulla cute; in questi animali immuni le emocolture sono positive per funghi solo se praticate in media non oltre 11 giorni dall' inoculazione. I controlli invece (12 animali inoculati direttamente in vena senza previo trattamento con l'inoculazione cutanea) presentano lesioni cutanee diffuse sia sulla cute previamente scarificata che sulla cute illesa, e una percentuale di mortalità abbastanza elevata (di 12 animali così trattati, 2 soli sopravissuti, 4 morti accidentalmente e 6 morti dopo 7—186 giorni coi segni di una classica sporotricosi viscerale); in questi controlli inoltre le colture dal sangue danno risultato positivo anche a 25 giorni di distanza dall' inoculazione.

Kesten e Martenstein trovano che, oltre alle inoculazioni cutanee, anche quelle venose possono esercitare un effetto premunente; un ratto che sia stato inoculato nel cuore con *Sporotrichum* e che sia stato reinoculato dopo 40 giorni con lo stesso fungo e per la stessa via, non presenta alcun sviluppo di lesioni cutanee e, venuto spontaneamente a morte dopo 158 giorni dalla prima infezione, non svela all' esame autoptico lesioni specifiche profonde.

Le conclusioni che traggono Kesten e Martenstein nei riguardi dell' esistenza di fenomeni immunitari nella sporotricosi sperimentale vengono riferite con un certo riserbo; e giustamente anche, perchè l'incostanza della azione patogena del fungo quando è introdotto per via venosa, come risulta dagli esperimenti preliminari di controllo che abbiamo dettagliatamente riferito, non permette certo di sopravalutare eccessivamente i loro risultati.

La questione dell' immunità da sporotrichi, ripresa da Benham e Kesten nel 1932 con esperimenti sulla scimmia, ha condotto a dei risultati che noi riteniamo decisivi in proposito.

Questi autori hanno sperimentato con un ceppo di *Sporotrichum schenki* isolato direttamente da un caso di infezione umana: inoculato nella scimmia per via sottocutanea in dose di 0,5 cc. o per via endovenosa in dose di 9 cc. esso riproduceva dei quadri di sporotricosi nodulare che simulavano perfettamente il tipo linfatico dell' infezione spontanea umana. Una seconda inoculazione endocardiaca di spore, fatta nello stesso animale dopo avvenuta guarigione dell' affezione primaria in dose di 5 cc. di sospensione fungina, era invece seguita soltanto da una subitanea e rapida eruzione di papule sterili agli esami colturali („sporotrichidi") e limitate alle zone cutanee previamente irritate; una terza inoculazione endovenosa di 10 cc. non produceva lesioni immediate, solo a distanza di circa 5 settimane da questa gli autori osservavano la comparsa di una adenopatia generalizzata che conduceva in breve tempo a morte l'animale.

L'autopsia della scimmia, venuta così a morte dopo 5 mesi dalla prima infezione, non ha rivelato altro che un aumento di volume dei linfonodi e un' infiammazione adesiva e suppurativa delle sierose pleurica e pericardica, mentre tutti i visceri, compresi i testicoli che sono gli organi di elezione per lo *Sporotrichum*, non hanno dimostrato, tanto macroscopicamente che agli esami istologici, alterazioni di sorta. Tutte le retrocolture praticate dai diversi organi del cadavere sono risultate negative circa lo sviluppo di colonie fungine; solo in alcune provette si è avuto sviluppo di piogeni volgari.

I reperti di Benham e Kesten rivestono per noi un considerevole interesse, non solo perchè dimostrano in modo inequivocabile e su una specie animale molto adatta l'acquisizione d'una sostanziale immunità verso gli sporotrichi da parte degli animali che hanno superato una prima infezione, ma anche perchè gettano luce su altri complessi problemi di sommo interesse. Sul primo punto noi non crediamo sia necessario soffermarci ulteriormente, data la chiarezza e l'evidenza dei risultati riferiti, crediamo invece opportuno soffermarci su alcuni altri concetti fondamentali quali scaturiscono dal lavoro di Benham e Kesten.

In primo luogo notiamo che gli autori non hanno dato eccessivo valore alle lesioni suppurative pericardiche e peritoneali osservate all' autopsia del loro animale, nè si son presi cura di interpretarle. È nostra opinione che esse, non ostante i reperti retrocolturali negativi, siano da considerarsi ancora come i residui della prima infezione stabilitasi, sviluppatasi e resasi stazionaria sull' organismo vergine; e, ammessa l'esattezza della nostra interpretazione, per analogia con quello che è noto per molte altre micosi, siamo anche d'opinione che da questo focolaio latente derivasse quello stato immunitario che è stato rilevato nell' animale nelle inoculazioni successive: in tali condizioni l'immunità dimostrata nell' animale rientrerebbe nei quadri della classica *premunizione*.

Un altro punto che noi vogliamo considerare, e da questo iniziamo la trattazione della *allergia* nell' infezione sporotricosica, è il singolare reperto di eruzioni a distanza, sterili ed a comparsa rapida che Benham e Kesten hanno visto insorgere nel loro animale in coincidenza con una seconda inoculazione fungina; giustamente gli autori per i caratteri di subitaneità di comparsa, della diffusione e della sterilità hanno considerato queste eruzioni in organismo preparato come manifestazioni allergiche analoghe alle altre „idi" e le hanno definite col nome di „sporotricidi". Bisogna anche dire a questo proposito che un reperto analogo, seppure non così chiaro e ben documentato, avevano già avuto nei loro esperimenti, cui abbiamo precedentemente accennato, Kesten e Martenstein.

Noi non ci sentiamo in grado di poter affermare che anche in campo clinico siano stati descritti dei casi di eruzioni allergiche consimili nel corso di una qualche affezione da sporotrichi; invero, nella revisione della letteratura abbiamo incontrato alcune osservazioni che potrebbero anche stare per una tale eventualità, ma queste mancano d'altronde d'una documentazione sufficiente per permetterci un sicuro giudizio. Ci basta quindi di aver segnalato il fatto come già sperimentalmente dimostrato e la eventualità che esso si verifichi anche in alcuni casi di sporotricosi spontanea dell' uomo.

Ma indipendentemente da queste eruzioni allergiche spontanee, noi disponiamo di molti altri documenti clinici che ci autorizzano ad affermare l'esistenza negli sporotricosici di stati allergici anche molto spiccati. Si sa infatti fin dai più antichi studi che in questi ammalati le prove allergiche con gli allergeni specifici posson dare con grande frequenza risultato positivo. Sicard e Gougerot (1908) e Bloch (1909) con le prove di cutireazione, De Beurmann e Gougerot (1909) con quelle intradermiche, e Pau-

TRIER e LUTEMBACHER (1909) con l'iniezione sottocutanea dell' allergene sporotricosico ci hanno dimostrato a più riprese la verità di questa affermazione. Delle diverse prove sperimentate nella comune pratica clinica è rimasta in vigore la sola prova intradermica alla sporotrichina come quella che dà risultati più costanti e che è anche meno pericolosa per l'individuo. Le modalità tecniche per la preparazione dell' allergene sporotricosico sono state fissate da DE BEURMANN e GOUGEROT, al cui lavoro particolare noi rimandiamo il lettore per ulteriori dettagli.

Come ed ancor più che le prove sierologiche, le prove dell' *allergia cutanea* hanno alcune limitazioni che ne diminuiscono notevolmente il valore ai fini diagnostici. DE BEURMANN e GOUGEROT attribuivano ad esse un certo valore nel senso che una reazione intradermica negativa è valida per rigettare senz' altro la diagnosi di sporotricosi; ma d'altro canto osservavano che una reazione positiva non è sufficiente per stabilire questa diagnosi, in primo luogo perchè, nel caso speciale, si potrebbe trattare d'una lesione di altra natura associata alla sporotricosi, in secondo luogo perchè anche portatori di sporotrichi o di lieviti (eventualità che dagli autori è considerata molto frequente), viventi in vita saprofitaria nel cavo orale o su altre mucose, possono reagire positivamente alla prova, ed in terzo luogo perchè reazioni sporotricosiniche positive si posson ottenere anche in altre micosi che non siano la sporotricosi. Citiamo la dermatofizia (DE BEURMANN, GOUGEROT e collaboratori; LAROCHE; LOMBARDO), l'actinomicosi e le micosi da lieviti.

Concordi con quanto veniamo dal dire sono quegli autori che successivamente hanno studiato le reazioni intradermiche alla „sporotrichina" in singoli casi di loro osservazione; in particolare CHOPIN (1910) che, secondo la citazione di BOLOGNESI e CHIURCO (1927), ha studiato la reazione su un esteso materiale clinico (casi di sporotricosi, ammalati di altre forme micosiche ed ammalati di lesioni cutanee non micosiche), avrebbe concluso che la intradermoreazione positiva non è elemento assoluto per la diagnosi di una sporotricosi, potendo esser tale anche in altre micosi e, per quanto eccezionalmente, anche in lesioni cutanee non micosiche. Ricordiamo ancora in proposito un lavoro accurato che MOORE e DAVIS (1918) hanno condotto su un caso umano di sporotricosi gommosa disseminata del sottocutaneo a diffusione linfatica ed ematica: questi autori con una sporotrichina costituita da una sospensione di fungo in sol. fisiologica sterilizzata in autoclave per un' ora e conservata in ghiacciaia hanno ottenuto nella prova intradermica una reazione molto intensa rappresentata alla 48° ora da una papula centrale di 5 mm. di diametro, alonata da un eritema elevato e duro di 1,4 cm. e circondata da una zona eritematosa piana e sfumante alla periferia di 5,5 cm. di diametro; la reazione locale si è accompagnata a sintomi generali di depressione e nausea ed a un' elevazione termica sui 99° F. Nell' individuo normale non si sono avute reazioni apprezzabili; un allergene blastomicetico iniettato per controllo nello sporotricosico non ha dato alcuna reazione. La somministrazione di KJ negli individui affetti da sporotricosi e negli individui normali non è stata suscettibile di alterare la reazione data dalla sporotrichina.

Vi sono alcuni autori che annettono alla reazione allergica alla sporotrichina una notevole specificità: MONTPELLIER (1922) con l'iniezione intradermica di sporotrichina tanto in un caso di micetoma da *Act. madurae* che in un altro micetoma da *Scedosporium apiospermium* riporta di non aver ottenuto alcuna reazione; MOORE e DAVIS nel lavoro citato riferiscono di non aver ottenuto reazione in un caso di blastomicosi; RAVAUT e PINOY (1909) lamentano anch' essi l'esito negativo della prova intradermica con sporotrichina nel loro paziente di dermatosi actinomicosica.

Ma, prescindendo anche da queste prove cutanee dell' allergia, esistono per la sporotricosi altri dati che, a nostro modo di vedere, costituiscono altrettanti elementi di sospetto nel farci ritenere che nell' organismo ammalato di sporotricosi si verifichino dei movimenti allergici ampiamente oscillanti.

Se noi risaliamo infatti molto in addietro e scorriamo le righe della mirabile monografia di De Beurmann e Gougerot, noi vi possiamo già trovare alcuni accenni su questo punto. Ricordiamo che De Beurmann e Gougerot danno la massima importanza nella eziopatogenesi della malattia alla qualità del terreno sul quale la infezione si stabilisce e ritengono che il fondamento dell' infezione sia da mettere in conto di un adattamento del germe al terreno organico e, in modo particolare, di un adattamento dello stesso terreno organico al germe. Un chiaro accenno a fenomeni allergici vien fatto da essi là dove dimostrano su base sperimentale l'importanza che hanno nello stabilirsi della infezione i fatti di sensibilizzazione, e specialmente là dove questi autori affermano che il fungo per crearsi un ambiente adatto allo sviluppo delle sue attività patogene sensibilizza a mezzo delle sue tossine l'ospite, sulle mucose del quale esso alberga frequentemente come saprofita innocuo (Congresso di Lilla, agosto 1909).

Noi ci sentiamo inoltre in grado d'affermare che non ultimo elemento per ammettere l'esistenza di stati allergici nella sporotricosi sia il *criterio morfologico*. I più antichi autori avevano infatti già fermato la loro attenzione sui diversi aspetti che la reazione istogena può presentare verso l'invasione del parassita fungino e ci avevano anche già segnalato i due aspetti opposti che essa può assumere nei tessuti, vale a dire il tipo della infiammazione produttiva culminante nella formazione del classico granuloma sporotricosico e il tipo dell' infiammazione sierosa cellulare tendente invece alla formazione ascessuale.

Questi due quadri fondamentali, collegati tra di loro da molteplici forme intermedie, spiccano specialmente nelle non rare localizzazioni polmonari del fungo; noi in questi casi osserviamo da un lato delle broncopolmoniti e delle polmoniti con esito non infrequente in ascesso e dall' altra delle forme granulomatose e fibrose; istologicamente le prime sono contraddistinte da fatti di alveolite siero-fibrinosa o desquamativa e le altre dal classico granuloma sporotricosico e dai fatti produttivi fibrosi. A questi due quadri fondamentali che la infezione assume nel polmone corrispondono manifestazioni cliniche di insorgenza, decorso, esiti etc. sostanzialmente diversi.

Tutti gli autori sono concordi nel ritenere che tanto nelle caratteristiche cliniche che in quelle anatomo-patologiche i due quadri siano perfettamente sovrapponibili a quanto noi siamo soliti vedere nelle forme di polmonite e broncopolmonite tubercolare e nelle forme fibro-adesive tubercolari del polmone; e, se noi vogliamo giudicare per analogia con quanto attualmente si conosce di questi diversi aspetti che l'infezione tubercolare assume nel polmone, noi dovremmo ammettere, sia pure in via puramente ipotetica, che l'essenza delle diverse manifestazioni sporotricosiche nel polmone e negli altri organi sia non tanto in dipendenza della virulenza primitiva del fungo o della primaria recettività dell' organismo, ma in rapporto con quello stato di *acquisita recettività* modificato ora in aumento ora in diminuzione che si stabilisce in seguito ad un primo contatto preparante del germe: effetto quindi di quella sensibilizzazione, sia essa dovuta ai tossici elaborati dal fungo od agli stessi elementi figurati del micete, a cui fin dal 1909 De Beurmann e Gougerot, sia pur larvatamente, avevano già accennato.

Aspergillosi e Penicillosi

Il trattare nel medesimo capitolo le affezioni sostenute da funghi appartenenti ai due generi distinti delle Aspergillaceae e delle Penicillaceae trova giustificazione sia nel fatto delle notevoli affinità botaniche che legano tra di loro questi due gruppi di miceti e sia anche perchè tanto gli aspetti clinici delle lesioni che i quadri allergici ed immunitari determinati da questi miceti sono molto simili tra di loro. La patologia delle Aspergillaceae, come è noto, è molto polimorfa: questi funghi sono ritenuti agenti causali di svariate affezioni oculari, nasali, auricolari, cutanee, cerebrali, polmonari; fin da Montoya e Florez (1898) si pensa anche che diverse specie di aspergilli siano di frequente in causa in quella particolare dermatosi dell' America centrale e tropicale nota col nome di „Caratès". Ma, data la enorme diffusione di questi funghi in stato saprofitario nell' ambiente ed il loro facile commensalismo sull' uomo, è spesso difficile in un determinato caso dare un giudizio sicuro sul reale ruolo patogeno da essi esercitato; molti dei casi descritti come aspergillosi mancano invero d'una documentazione sufficiente a questo riguardo e, ancora, molti autori nei casi di loro osservazione hanno spesso trascurato di eseguire quelle ricerche di ordine immun-biologico che particolarmente ci interessano. Date queste limitazioni, gli insegnamenti che la clinica ci dà sui fenomeni allergici ed immunitari nelle aspergillosi sono molto scarsi e confusi; essi sono stati però integrati e in parte completati dalle ampie ricerche sperimentali che sono state fatte sull' argomento, specie da parte di autori italiani.

Noi analizzeremo in un primo tempo alcuni casi clinici di aspergillosi, per passare quindi a riportare in modo più esteso gli studi sperimentali; da questi noi deriveremo anche le principali conclusioni di questo capitolo.

Nel 1919 Giordano riportava un caso di *pseudotubercolosi polmonare* da *Penicillium glaucum*, venuto a morte con tutti i sintomi della tubercolosi polmonare. Sul siero del paziente la sporoagglutinazione specifica è stata positiva fino a un titolo di $^1/_{200}$; la prova di precipitazione di fronte ad un estratto del fungo filtrato e centrifugato è stata positiva solo a un tasso di $^1/_{25}$—$^1/_{50}$; positiva è risultata pure la prova di deviazione del complemento tanto col siero del malato in studio che col siero d'un coniglio sperimentalmente inoculato.

Lesczynski e Epler nel 1926, in una *aspergillosi primitiva della cute* e *del sottocutaneo* decorrente col quadro di un' affezione gommosa disseminata con risentimento linfoghiandolare, hanno isolato per puntura da un ascesso chiuso un ceppo di *Aspergillus flavus*. Sul siero del paziente la prova di deviazione ha avuto esito nettamente positivo; le prove di agglutinazione e di precipitazione hanno dato invece risultati poco netti. Anche la prova allergica intradermica non ha dato risultati soddisfacenti. Un grande potere curativo ha dimostrato un vaccino specifico.

Lapham (1926) riporta osservazioni personali di *aspergillosi polmonare* e rivede criticamente i casi descritti, sia di aspergillosi polmonare primitiva che di aspergillosi associata alla tubercolosi. Essa prende in considerazione i molteplici quadri clinici con cui si può manifestare una broncomicosi aspergillare, l'importanza che posson avere gli aspergilli come fattori predisponenti di un' infezione tubercolare, le difficoltà che si incontrano nella diagnosi differenziale clinica ed anatomo-istologica di queste due forme morbose. L'autrice sulla base dei dati offerti dalla letteratura afferma che la prova intradermica con tubercolina nell' organismo affetto da aspergillosi polmonare dà una reazione identica a quella che si osserva nel tubercoloso. Segnaliamo però a questo proposito il fatto della notevole frequenza con cui l'aspergillosi del polmone si associa alla tubercolosi (Macaigne e Nicaud, 1926).

Nicaud (1927—29), solo e in collaborazione con Macaigne, ha ampiamente studiato le reazioni umorali ed allergiche dell' *aspergillosi polmonare*. La sporoagglutinazione e la prova di fissazione del complemento col siero degli aspergillosi falliscono sempre; risultati probativi si possono ottenere invece, a detta di questi autori, dalle prove aller-

giche. Nicaud ha sperimentato sui suoi ammalati tre differenti allergeni: quello che si è dimostrato il più attivo era preparato agitando il fungo per 24 ore con perline di vetro, diluendolo quindi in 10 cc. di acqua fluorurata a 7,7 %, e scaldandolo a 60°C per 30'. La cutireazione fatta in un soggetto normale, in uno affetto di tubercolosi recente ed evolutiva, in un antico tubercoloso con fibrocaseosi polmonare ed in un caso di aspergillosi pura del polmone con questi diversi allergeni non ha dato in genere risultati apprezzabili: difatti solo con uno degli allergeni in esperimento si son potute ottenere reazioni positive, per quanto lievi, sia nell' antico tubercoloso che nell' aspergilloso. Le prove intradermiche hanno dato invece risultati molto più sensibili: la reazione data dal tubercoloso è stata molto più viva, quella data dall' aspergilloso molto più intensa e spiccata; il soggetto normale e quello affetto dalla forma tubercolare evolutiva non hanno invece reagito alla introduzione intradermica dell' allergene. La reazione aveva i caratteri del tipo *precoce-urticarioide*; essa compariva dopo alcuni minuti in forma di pomfo pallido il quale nei giorni seguenti andava assumendo l'aspetto di un nodulo limitato e molto duro che persisteva per 15 giorni circa. La reazione positiva osservata in uno dei tubercolosi in studio ha indotto l'autore a far ricerche sull' eventuale presenza in questo ammalato di un' associazione morbosa aspergillare; ed in realtà è stato possibile accertare in tal caso l'esistenza di un' associazione morbosa, essendo stato isolato dall' escreato di questo paziente un aspergillo. Nell' individuo aspergilloso le prove intradermiche sono state ripetute a scopo vaccinante, ma esse hanno causato non più soltanto una reazione locale, ma anche una reazione focale con dolori nella sede della malattia, segni congestivi obbiettivamente rilevabili in sede polmonare ed espettorazione più abbondante; la reazione locale si accompagnava inoltre con un' elevazione termica evidente. Questi fatti, che stanno a documentare un aumento dei fenomeni di sensibilizzazione col ripetere le iniezioni di antigene, e i risultati nulli che si avevano agli effetti terapeutici da questo trattamento, hanno indotto l'autore a sospendere il suo esperimento vaccinoterapico. L'iniezione nel paziente dei brodofiltrati colturali del fungo, in luogo dei suoi estratti, non determinava alcuna reazione. In campo strettamente immunitario le prove di siero-resistenza colturale dell' *Asp. fumigatus*, fatte da Nicaud mettendo il fungo in contatto con l'antisiero specifico di una ammalata di aspergillosi, sono fallite.

Galli (1931) in una donna con *ascessi* multipli e diffusi *sottocutanei* determinati dall' *Asp. fumigatus* ed in un altro ammalato con *ascesso* unico *paravertebrale* determinato dallo stesso micete ha avuto risultato negativo nelle prove di cuti- ed intradermoreazione con la tubercolina e nelle prove di Wassermann e di Meinicke con antigene luetico anche dopo riattivazione; bene gli hanno risposto invece le cuti- e le intradermoreazioni col fungo in causa; così anche le prove sierologiche col ceppo isolato, mentre che con altri stipiti fungini non si sono avuti che dei risultati negativi in modo assoluto.

Cascio Rocca (1929) ha pubblicato un caso di *onicomicosi* datante da 4 anni; era interessata l'unghia del pollice e dell' indice della mano sinistra. L'autore dice trattarsi di un' onicomicosi da *Scopulariopsis brevicaule* var. *hominis*. L'intradermoreazione con una sospensione del fungo in sol. fisiologica, dato che non si è presentato altro che un arrossamento leggero durato per sole 24 ore, ha avuto praticamente esito negativo.

Cavallucci (1930) da una *dermatosi nodulare* e *vescico-pustolosa* estesa a quasi tutto l'ambito cutaneo ha isolato un *Asp. fumigatus*; le prove intradermiche con tricofitina Hoechst e con tineatoxin hanno dato arrossamento e lieve infiltrazione locale, persistiti per 36 ore; la sieroagglutinazione sui filtrati di coltura è risultata positiva fino ad un tasso di $^1/_{400}$.

Tarchini (1934) da 3 pazienti con *follicolite vescico-pustolosa* e *nodosa* della barba e da altri 2 con *dermite vescico-pustolosa* della nuca e del tronco, ha isolato un *Penicillium brevicaule*. In nessun paziente furon fatte prove intradermiche; circa le prove di agglutinazione e di fissazione l'autore asserisce che esse in genere risultarono debolmente positive soltanto nelle forme infiltrative della barba (sicosi nodosa) e nelle micosi eritemato-squamose delle parti glabre a grande estensione. Queste prove hanno inoltre dimostrato caratteri di gruppo in quanto esse erano talora positive anche di fronte ad un antigene costituito da colture di un *Trichophyton violaceum*.

Ciarrocchi (1935) ha fatto prove allergiche ed immunitarie in un paziente con

dermatite eritemato-squamosa dell' avambraccio e della guancia; da entrambe le lesioni è stato isolato un ceppo fungino identificato da LANGERON come *Scopulariopsis brevicaule* (= *Penicillium brevicaule*). I risultati di queste prove sono stati i seguenti: l'intradermoreazione con tricofitina ha avuto esito negativo; con una sospensione del fungo specifico si è avuta invece fino a diluizione $^1/_{10}$ una reazione nettamente nodulare che ha raggiunto il suo acme dopo 24 ore e che si è andata risolvendo dopo alcuni giorni; con diluizione $^1/_{20}$ si è ottenuto solo un arrossamento di breve durata e con diluizione $^1/_{30}$ nessuna reazione; i controlli (2 gonorroici) non hanno reagito all' introduzione dello allergene che con un arrossamento pronto ed a rapida risoluzione; il potere agglutinante del siero dell' ammalato raggiungeva il tasso di $^1/_{100}$; la prova di fissazione ha avuto esito negativo.

Oltre a questi casi clinici isolati, esistono nella letteratura sulle aspergillosi anche alcune singolari osservazioni le quali tenderebbero a farci ammettere anche in questo campo di patologia micosica l'esistenza di quadri clinici di eruzioni allergiche a distanza riconducibili a quelle particolari manifestazioni cui noi diamo il nome generico di „idi"; noi conosciamo infatti alcune osservazioni cliniche che parlano chiaramente per la possibilità di eruzioni di „aspergillidi" in individui portatori di una aspergillosi ed in stato allergico verso i prodotti ifomicetici specifici.

Abbiamo a questo riguardo un' osservazione di CARTIA, la quale è chiara e abbastanza bene documentata, ed un' osservazione più recente di PERSONS e MARTIN, la quale è invece molto più complessa e quindi anche più difficilmente interpretabile. Allo stato attuale delle conoscenze però noi non ci sentiamo ancora in grado di ammettere come già dimostrata la possibilità delle „aspergillidi", perchè entrambe le osservazioni sopra citate presentano alcuni punti deboli e mancano di quella completezza di indagini cliniche e di laboratorio tale da permetterci una tale affermazione.

Il caso di CARTIA (1930) si riferisce ad un marinaio affetto da 9 anni d'un *micetoma* del piede da *Asp. niger*, nel quale era pure presente un' affezione del dorso delle mani costituita da lesioni sterili agli esami microscopici e colturali e con caratteri clinici ben diversi dalle lesioni del piede. Un' intradermoreazione con tricofitina HOECHST diluita $^1/_{50}$ ha dato risultato fortemente positivo; le emocolture hanno avuto esito negativo; i tentativi di riproduzione della malattia sul paziente con l'*Asp.* isolato dal piede sono riusciti; in coincidenza con lo sviluppo delle lesioni sperimentali si è avuta una spiccata regressione tanto delle lesioni primitive del piede che di quelle seconde delle mani. I criteri che il CARTIA segue per interpretare le lesioni papulose delle mani come „aspergillidi" insorti a distanza del primitivo focolaio del piede per azione tossica sulla cute allergica, sono essenzialmente questi: 1) secondarietà (anamnestica) delle lesioni delle mani; 2) sterilità di queste lesioni seconde; 3) loro tendenza a regressione spontanea in coincidenza col regredire della lesione primitiva del piede; 4) stato allergico spiccato della cute del paziente verso gli allergeni ifomicetici specifici.

Nel caso riportato da PERSONS e MARTIN (1936) un uomo di 33 anni, quasi 5 settimane dopo la comparsa di un' eruzione pustolosa della coscia, ha presentato una dermatosi desquamativa generalizzata. Dalla lesione primitiva si son potuti isolare diversi stipiti fungini: un *Penicillium roseo-citreum*, un *Asp. fumigatus*, un *Cladosporium herbarum*, un *Cladosporium* sp., una *Nigrospora* sp., un *Cryptococcus* rosa ed infine un fungo con micelio sterile non identificabile. Sospensioni saline uccise al calore di tutti questi stipiti fungini inoculate nel derma del paziente han dato reazioni positive e pronte, eccettuata la sospensione preparata dal ceppo di *Cryptococcus*. La sensibilità cutanea per ognuno dei 6 stipiti fungini è stata passivamente trasportata nella cute di 3 soggetti normali mediante la prova di PRASSNITZ-KÜSTNER; in 2 di questi soggetti il trasporto passivo è stato positivo anche per l'*Alternaria* ed in 2 anche per un estratto di *Monilia albicans* diluito a $^1/_{100}$. Gli autori hanno ammesso che l'ipersensibilità alle muffe fosse un fattore importante nella dermatosi del loro paziente e hanno pure avanzato l'ipotesi, sulla base della loro osservazione, che le muffe debbano esser considerate come possibili determinanti di dermatosi allergiche, così come lo sono talora della febbre da fieno e dell' asma bronchiale.

Sulla base delle osservazioni cliniche riportate noi dobbiamo quindi ammettere che *nell' organismo ammalato di aspergillosi e penicillosi possa esistere un' alterata reattività cutanea e generale verso i prodotti ifomicetici specifici e che in esso possano esistere pure alcune modificazioni sierologiche rivelatrici dello stato di malattia.* Siamo anche indotti a concludere che in queste affezioni, come nelle dermatofizie ed in ogni altra malattia micosica, *solo le forme profonde ed evolutive abbiano potere allergizzante,* mentre quelle superficiali e limitate non eserciterebbero al riguardo nessuna azione.

Se nel campo clinico queste ricerche sono rimaste molto limitate data la notevole rarità dei casi in cui sicuramente è stato possibile dimostrare in una muffa comune il vero agente sostenitore della malattia, nel campo sperimentale invece esse hanno avuto maggior respiro e, se pure ancora incomplete, già ci permettono in qualche modo di orientarci nella questione e di trarre alcune importanti conclusioni.

Le prime ricerche sperimentali fatte dagli autori sulla biologia degli aspergilli vertono sulle azioni tossiche esplicate da questi funghi; le *tossine aspergillari*, nel campo dei tossici fungini, son state lungamente ricercate e studiate specialmente in vista del notevole valore che poteva avere una loro dimostrazione per l'interpretazione di alcune malattie che in passato si son volute attribuire a questi funghi: un esempio tipico è la pellagra.

Gli studi sulle tossine aspergillari, iniziati con esito negativo da Kotliar nel 1894, furon ripresi nel 1896 da Lucet, il quale in base ad accurate ricerche sperimentali ha concluso per la loro esistenza: egli ha infatti notato nei filtrati colturali di aspergillo la presenza di sostanze capaci di determinare nell' animale da esperimento netti ed evidenti rialzi termici. Gli autori che successivamente hanno studiato la questione riportano risultati contrastanti. Ed infatti Rénon, Macé, Sauton, Obici negano l'esistenza di tossine aspergillari; altri invece, più numerosi, ne ammettono l'esistenza. Così Ceni e Besta, con le loro ricerche sulla eziologia della pellagra, Otto, Bodin e Gauthier, Sion e Alexandrescu, Roger con i suoi studi sulla aspergillina inferiore, Bodin e Lenormand e molti altri ancora hanno con vari procedimenti tecnici e sperimentali dimostrato che i filtrati colturali degli aspergilli, così come anche gli estratti del fungo, in determinate condizioni, hanno spiccata azione tossica per l'animale da esperimento.

Henrici, che in collaborazione con Novak ha ripreso recentemente in esame la questione, non ha confermato gran parte di queste conclusioni: egli ha infatti dimostrato che molto spesso, quando l'animale va a morte per l'inoculazione d'un derivato aspergillare, il decorso della malattia assume i caratteri di uno choc anafilattico, anche alla prima iniezione; questo fatto ha indotto gli autori a ritenere che molti degli animali usati negli esperimenti siano già naturalmente ipersensibili alle proteine presenti nelle cellule fungine, così da rispondere ad una seconda introduzione dello stesso allergene con uno choc anafilattico. Un' osservazione analoga a questa aveva già fatto Zironi fin dal 1915, quando affermava che la sintomatologia morbosa osservabile negli animali inoculati con tossine aspergillari rientra almeno in parte nel grande quadro delle azioni tossiche da proteine eterogenee.

Kotliar aveva cercato di vaccinare i colombi coi liquidi colturali in cui aveva vegetato il fungo, ma con esito negativo; Rénon (1895) aveva lo stesso risultato dallo uso di supposte endotossine, e lo stesso risultato negativo otteneva in alcuni esperimenti diretti a dimostrare un trasporto passivo dell' immunità. Obici invece a mezzo di ripetute inoculazioni di filtrati colturali riusciva a conferire all' animale un' immunità vera, se pure di breve durata.

I tentativi di *immunizzazione attiva* e *passiva* di Gauthier sono pure falliti; questo autore inoculava a dosi progressivamente crescenti sia la tossina costituita dai filtrati di colture in mezzi peptoglucosati dell' *Asp. fumigatus*, sia il siero supposto antitossico dell' animale inoculato con deboli dosi della stessa tossina; talora anzi gli animali sotto l'azione di iniezioni ripetute diventavano *ipersensibili* al tossico e morivano prima dei controlli.

Ribbert, che ha fatto esperimenti con uno stipite di *Asp. flavescens*, dallo studio

istologico dei focolai di reinfezione ha tratto la convinzione che nell' animale al seguito d'una prima infezione si stabilisca un certo grado di immunità. Egli ha notato che negli animali reinoculati l'afflusso leucocitario costituente il focolaio morboso è maggiore che non nelle lesioni di prima infezione e che la proliferazione del micelio nei tessuti dell' animale reinoculato è sempre molto limitata.

Le ricerche più complete ed esaurienti nel campo dell' *immunità nell' aspergillosi sperimentale* sono quelle degli autori italiani.

Zironi (1915) confermava il fatto già notato da altri che l'iniezione a dosi crescenti e ripetute dei filtrati colturali tossici dell' aspergillo non conferisce all' animale un aumento di resistenza di fronte ad una successiva iniezione mortale di spore; d'altro canto egli però osservava, analogamente a Ribbert, che con l'iniezione sottocutanea o intraperitoneale di spore si poteva conferire ad esso un certo grado di resistenza, non certo spiccato, ma sempre tale da salvarlo da un' iniezione mortale di spore e che tale stato immunitario acquisito era passivamente trasportabile da animale ad animale. In una ricerca inedita, comunicata oralmente a Corpaci, questo autore riportava anche che il siero atto a conferire questo certo grado di immunità passiva non dimostra attività fungicida „in vitro", nè agisce come inibente sullo sviluppo e sulla germinazione delle spore.

Consimili sono stati i risultati di Corpaci (1925), il quale ha sperimentato su diverse specie animali l'azione immunizzante delle sospensioni di spore e di micelio d'un *Asp. fumigatus* inoculandole per diverse vie a dosi ripetute a intervalli di 3—5 giorni e gradualmente crescenti. La via endoperitoneale si è dimostrata la meno adatta perchè conduceva costantemente a morte l'animale per generalizzazione della forma morbosa; per via sottocutanea con le spore, ma sopratutto con gli elementi miceliari inoculati a forti quantità, Corpaci è riuscito a conferire una certa immunità alle cavie; anche un cane trattato per via venosa con quantità crescenti e ripetute di spore e quindi trattato con una dose corrispondente a 8 volte la d.m.m., non ha presentato altro che una sintomatologia nervosa (tremori continui, alterazioni dell' equilibrio, atteggiamento vizioso della testa) che è andata rapidamente a guarigione. Contrariamente a Zironi, Corpaci non è riuscito a dimostrare un trasporto passivo dell' immunità; la discordanza dei risultati è spiegata col fatto che Zironi ha usato nei suoi esperimenti uno stipite di *Asp.* poco patogeno, ha sperimentato sul coniglio che forse può esser un migliore produttore di anticorpi del cane, ed ha fatto esperimenti di sieroterapia omologa, il che non fa Corpaci il quale inocula il siero immune del cane nella cavia.

Pettinari (1927) ha inoculato nei cani delle sospensioni di spore vive di *Asp. fumigatus* a dosi refratte e ripetute ed ha ottenuto in tal modo un' immunità solida e duratura; l'animale così trattato ha resistito infatti a dosi più che 20 volte mortali ed anche ripetute, e ad un anno di distanza dal trattamento immunizzante si è mostrato ancora resistente a dosi siffatte. Un certo aumento di resistenza è stato ottenuto anche inoculando, anzichè le sospensioni di spore, le brodoculture in toto del fungo, ma l'iperresistenza così ottenuta non si è dimostrata altrettanto solida e duratura; con sospensioni di spore di *Asp. niger* poi non è stato possibile conferire alcuna immunità di fronte all' *Asp. fumigatus*. Un trasporto passivo dell' immunità, se pure esiste, si è sempre dimostrato transitorio e di ben lieve entità. Ma oltremodo interessanti sono per noi gli studi che il Pettinari ha fatto sulle modificazioni istologiche negli animali infetti e in quelli immunizzati: oltremodo interessanti perchè ci forniscono gli elementi per stabilire l'eventuale esistenza di *equivalenti morfologici dell' immunità nelle aspergillosi.* Le differenze delle reazioni istogene dell' animale normale in confronto dell' animale

immunizzato sono assai evidenti: ed infatti nel primo la fagocitosi, pur essendo assai precoce, non è mai molto intensa ed i fenomeni di lisi degli elementi fungini sono ben poco spiccati, mentre d'altro canto vi si esercitano una forte azione emolitica ed ampie necrosi tissulari per cui il fungo vegeta attivamente con spore e miceli; nell' animale immune invece le spore sono rapidamente circondate e ne viene impedita la germinazione, la lisi degli elementi fungini procede attivamente così come la loro fagocitosi, tutti i tessuti che entrano nella costituzione dell' organo svolgono più rapidamente, più intensamente ed efficacemente che non nei primi la loro funzione difensiva, attuantesi nelle reazioni connettivali incapsulanti, nella pronta partecipazione reticolo-endoteliale, nè sono reperibili in questi animali quelle ampie zone di necrosi e quegli intensi fatti distruttivi che si rinvengono nelle lesioni di prima inoculazione.

Di pari passo con le ricerche sull' immunità sono proceduti gli studi sulla *sierologia delle aspergillosi e penicillosi sperimentali.*

Venturelli (1923) che ha condotto esperimenti con 18 ceppi di Penicilli, un numero quindi considerevole, di cui però solo 5 sicuramente classificati, ha preparato i sieri agglutinanti per ciascun ceppo mediante inoculazioni ripetute a dosi crescenti in conigli. I 18 ceppi in studio, che hanno servito a preparare altrettanti sieri agglutinanti monovalenti ed anche un siero polivalente, insieme ad altri 5 stipiti di Penicilli vengono cimentati di fronte ad ogni siero immune e ad un siero di controllo normale con i seguenti risultati: 1) ogni siero ha un alto potere agglutinante sul ceppo omologo, fino a diluizioni di $^1/_{20000}$—$^1/_{40000}$; 2) casi di coagglutinazone doppia o multipla non mancano, anzi sono molto frequenti ed anche a titoli assai alti quali si osservano per il ceppo omologo; 3) il siero normale ha potere agglutinante su alcuni ceppi; 4) il siero polivalente agglutina tutte le specie fungine usate per la sua preparazione; 5) l'agglutinazione talora non avviene quando, anzichè sulle spore giovani, si faccia la prova sugli elementi di fruttificazione che il fungo dà in alcuni terreni.

Zironi (1915) nei suoi esperimenti ha incostantemente dimostrato nel siero degli animali infetti la presenza di agglutinine; con un antigene fungino totale ed anche con un antigene costituito dal liquido colturale in cui il fungo ha vegetato, riesce sempre la deviazione del complemento anche quando le agglutinine mancano nel siero; la reazione è inoltre strettamente specie-specifica.

Da cavie e cani immunizzati verso l'*Asp. fumigatus* Corpaci (1925) non ottiene sieri agglutinanti; negativa è stata anche la ricerca di termoprecipitine e di precipitine. La deviazione del complemento è stata sempre positiva più intensamente sull' antigene sgrassato previo trattamento etereo, il quale libera le spore del loro cotenuto lipoideo, che non sull' antigene totale; mentre è risultata negativa di fronte ai residui di questi estratti ripresi con alcool e diluiti come gli antigeni usati per la reazione di Wassermann.

Pettinari (1927) ha fatto diverse ricerche sierologiche sui sieri di cani immuni verso l'*Asp. fumigatus*. Negative le prove di agglutinazione e di precipitazione; così pure negativa è stata la ricerca di eventuali micolisine tanto in vitro che in vivo (prova di Pfeiffer), e negative la sinfo- e la enzimoreazione sulle spore sgrassate. Negli animali immuni è stata messa in evidenza con le solite modalità tecniche la presenza di batteriotropine in discreta quantità e un aumento dell' indice opsonico; e la presenza di sostanze termostabili ad azione antiemolitica rispetto alla brodocoltura di aspergillo. Le prove di deviazione sono state positive a titolo notevolmente alto, anche su antigeni non sgrassati; e di una specificità assoluta.

Carbone e Canonici (1933) hanno dedicato un loro lavoro allo studio della tecnica della sporoagglutinazione aspergillare. Essi consigliano di fare un lavaggio con acetone delle spore per 3 volte di seguito, lasciando quindi che queste si liberino del residuo per evaporazione; le spore vengono quindi sospese per agitazione in sol. fisiologica e il liquido viene filtrato traverso cotone per liberarlo dei grumi che eventualemente posson rimanere sospesi in esso. Per eseguire la prova di agglutinazione si mette una sospensione di spore così preparata in una capsula Petri accanto al siero in esame, avendo

cura di mescolare bene i due liquidi; si ricorre quindi all' esame microscopico per accertare l'avvenuta agglutinazione. La prova di agglutinazone eseguita con questo metodo è stata ottenuta positiva anche con siero normale, ma a concentrazioni notevolmente più forti che non coi sieri specifici; il titolo di questi d'altra parte non ha mai superato $^1/_{120}$—$^1/_{140}$.

Nei riguardi della *vaccinoterapia della aspergillosi*, un problema che direttamente si riconnette alle questioni immunitarie di questa malattia, i dati che la letteratura ci offre sono ancor molto limitati. Macaigne e Nicaud (1926) in un caso di pneumomicosi aspergillare hanno fatto tentativi di vaccinazione inoculando ripetutamente un antigene preparato dal fungo per via dermica, senza invero ottenere grandi risultati. Con un vaccino preparato dalle colture del fungo omologo Lesczyński ed Epler (1926) hanno avuto un brillante successo terapeutico. Gonzartchik-Glarner (1931) nei suoi esperimenti sulla cavia con uno stipite patogeno di *Asp. fumigatus* ha ottenuto solo un limitato successo nel ridurre i sintomi morbosi facendo precedere a questa, a scopo profilattico, un' iniezione in trachea di antivirus di aspergillo. Robinson e Grauer (1935) hanno fatto tentativi terapeutici con estratti autogeni fungini in diversi casi di infezione cutanea da *Asp.* e *Pen. spp.* e dicono di aver riportato molti successi. Essi hanno osservato talora delle reazioni violente; e consigliano di regolare le dosi di vaccino a seconda della reattività individuale. Il metodo terapeutico da loro consigliato parrebbe avere i caratteri di un trattamento desensibilizzante. L'esito felice della terapia autovaccinica è stato ripreso recentemente da Hilgerman (1937) come elemento di convalida della natura micosica, e più precisamente aspergillare e penicillare, di alcuni casi di *eczema cronico*. Questa autrice ha infatti isolato da diversi casi di questa malattia il *Pen. glaucum*, l'*Asp. fumigatus* e *glaucus*, ed a convalidarne il ruolo eziopatogenetico dubbio, data la considerevole diffusione ambientale di questi funghi e il loro frequente commensalismo sulla cute normale ed ancor più sulla cute alterata da precedenti fatti morbosi, ha ricercato quale fosse l'azione di un' autovaccinoterapia in questi ammalati. E l'A. ha ottenuto guarigione della forma morbosa usando dei vaccini che contenevano contemporaneamente le tossine e le endotossine del fungo. La guarigione si è inoltre accompagnata con un' immunità duratura e completa.

Le ricerche della Hilgerman si ricollegano ad alcune altre analoghe fatte da Niethe fin dal 1926. Niethe ha potuto isolare da molti ammalati con forme cutanee croniche di diversa natura le comuni muffe dell' ambiente: egli ha preparato da queste dei vaccini che inoculati nei pazienti determinavano reazioni generali e locali anche molto intense. Egli ha anche notato che gli estratti di queste muffe posson avere una azione terapeutica efficace sugli ammalati dai quali esse sono state isolate. Il reperto è stato più frequente nelle forme di eczema cronico. Niethe conclude col ritenere che le comuni muffe possano insediarsi sulla cute umana già lesa da un qualche processo patologico e quivi cronicizzare il processo agendo su tutto l'organismo con i prodotti specifici del loro ricambio.

Se, per venire ad una conclusione definitiva, noi mettiamo a confronto i risultati delle ricerche sperimentali sull' aspergillosi con quelle cliniche, noi rileviamo che essi sono in linea di massima tra di loro concordi. Entrambi ci insegnano che ai fini diagnostici le prove agglutinanti, salvo forse per le penicillosi, sono di ben scarso ausilio; maggior valore parrebbero avere, almeno in base ai risultati sperimentali degli autori italiani, le prove di deviazione del complemento. Questa conclusione è d'altronde contraddetta dai risultati che gli AA. francesi hanno avuto negli studi sierologici sulle splenomegalie micosiche delle quali verremo parlando in seguito, nè ci rendiamo conto delle considerevoli divergenze nei risultati.

Anche nei riguardi delle prove allergiche, non osante i risultati probativi di Macaigne e Nicaud, noi non ci crediamo ancora autorizzati ad attribuire loro un serio valore diagnostico; mancano infatti ancora studi clinici e sperimentali sufficientemente estesi e tali da permetterci una tale conclusione. Anche l'asserzione della Lapham, che la reazione tubercolinica è sempre positiva negli aspergillari, invero non è stata ancora sicuramente dimostrata.

Ma se noi prescindiamo da questi quesiti pratici e consideriamo i due fenomeni dell' allergia e dell' immunità aspergillare da un punto di vista generale, vediamo che molte ed interessanti sono le conclusioni che possiamo trarre dagli studi sopracitati. Non vi ha alcun dubbio che tanto negli ammalati di aspergillosi che negli animali sperimentalmente inoculati con questi funghi esista una sensibilizzazione verso gli allergeni specifici. Ne fanno fede le reazioni cutanee locali, focali e generali che diversi autori hanno ottenuto nei casi di loro osservazione in seguito all' introduzione dell' allergene specifico. Sembrerebbe anche che lo stato allergico sia suscettibile di dare un diverso aspetto alle reazioni di difesa cellulari; noi traiamo questo convincimento dal fatto che, mentre comunemente la reazione istogena di difesa verso l'aspergillo assume l'aspetto granulomatoso con cellule giganti e la forma nodulare, nel caso di pneumonite aspergillare descritto da Macaigne e Nicaud, che in vita si era presentato con caratteristiche cliniche ipoergiche od anergiche, all' autopsia dimostrò fatti diffusi di alveolite desquamativa con intenso edema perifocale diffuso e con assenza di formazioni tubercolosimili.

Se a questa osservazione si può obbiettare che l'anomalo aspetto della reazione tissulare fosse espressione non di uno stato ipoergico del paziente, ma unicamente in rapporto con la primaria alta virulenza del ceppo fungino in causa, integralmente accettabili e dimostrativi ci sembrano i reperti sperimentali di Pettinari che siamo venuti riassumendo. Pettinari ha riportato tutte le sue osservazioni al quadro dell' *immunità istogena* senza accennare a fenomeni allergici, e noi dobbiamo convenire che in realtà i due fenomeni, allergia ed immunità, sono nelle sue osservazioni così strettamente connessi nelle loro rispettive manifestazioni che una sicura distinzione non ne è possibile. E della stessa opinione nostra è Pettinari quando afferma che le sue ricerche portano un nuovo appoggio alla concezione di Zironi il quale coniando il nuovo termine di "immunità allergica" ha vieppiù messe in evidenza le strette connessioni che intercorrono tra i due fenomeni.

Dal lavoro di Pettinari noi possiamo trarre anche i nostri principali concetti sull' immunità aspergillare: essa è un' immunità da infezione, o *premunizione*, secondo le terminologie moderne; essa ha la sua espressione morfologica nelle modificazioni dell' apparato reticolo-endoteliale e nello stato eretistico delle difese tissulari; essa dà segni sierologici di sè in un aumento dell' indice opsonico e delle micotropine. *I due fattori quindi, umorale ed istogeno, entrano a spiegare la natura dell' immunità nell' aspergillosi, in reciproci rapporti di interdipendenza ed integrantisi a vicenda al solo scopo della distruzione e della eliminazione del parassita.*

Reazioni umorali ed allergiche nella cosidetta splenomegalia micosica. — Ricerche di allergia e di sierologia sono state fatte allo scopo di convalidare la natura fungina delle cosidette micosi spleniche: come è noto, gli autori della Scuola di Algeri con a capo Nanta e Pinoy hanno posto a base di alcune splenomegalie con noduli di Gandy-Gamna un' infezione micosica da *Sterigmatocystis nidulans*; la teoria di Nanta e Pinoy ha trovato molti fautori convinti in Francia e altrove in quei ricercatori che hanno visto entrare nella costituzione dei noduli scleropigmentari frammenti di filamenti miceliari, teste aspergillari, periteci senza aschi etc. Strenui e convinti sostenitori ne sono stati Emile-Weil, Chevallier e Flandrin i quali hanno esteso notevolmente il campo delle micosi degli organi interni da aspergilli fino a porre tra queste come forme probabili o certe di aspergillosi, oltre allo ittero emolitico, le melanodermie non surrenali e in particolare le cirrosi pigmentarie, alcune cirrosi atrofiche e ipertrofiche del tipo della cirrosi biliare, alcune sindromi adenopatiche del tipo Hodgkin o leucemico; ed ancora, secondo loro, alcuni gozzi e certe artropatie con tumefazione degli organi emopoietici. Noi non discutiamo su queste ipotesi, ma affermiamo solamente che il criterio seguito per il riconoscimento della

micosi da questi autori, vale a dire la presenza del nodulo di Gandy-Gamna, non ci pare affatto sufficiente, non essendo ancor dimostrato, anzi essendo ormai escluso da tutti i ricercatori, che tali noduli siano l'espressione istogena d'una reazione verso un parassita fungino. Quasi tutti gli autori sono infatti attualmente della stessa opinione di Gamna il quale intrepreta tali noduli come semplici focolai necrobiotici del tessuto collageno ed elastico impregnati di sali di ferro e di calcio.

La questione dell' eziologia di quelle forme di splenomegalie che vanno sotto il nome di splenogranulomatosi siderotica non è d'altronde ancora risolta; anzi la natura micosica, per quanto ancora qua e là si affaccino voci favorevoli, è stata ormai gravemente minata e messa da parte da quasi tutti gli autori. A noi basterà accennare qui alle ricerche sierologiche ed allergiche che Emile-Weil, Chevallier e Flandrin, Omodei Zorini e Petzetakis e Papadopoulo hanno fatto chi per convalidare, chi per negare la natura micosica di questa malattia.

I primi autori citati, che ritenevano ormai certa la natura micosica della malattia in questione, si son posti senz' altro fin dal 1927 i quesiti relativi alla sua diagnosi di laboratorio ed hanno fatto prove di cuti- ed intradermoreazione, prove di siero-agglutinazione e di fissazione del complemento nei loro ammalati di micosi spleniche. Le prove allergiche ed agglutinanti hanno dato loro dei risultati poco probativi; quelle di fissazione per contro risultati molto soddisfacenti. Infatti con due antigeni, l'uno proveniente da colture giovani di *Eurotium amstelodami* contenente solo o quasi esclusivamente i conidi delle teste aspergillari e l'altro da colonie dello stesso fungo var. *alofota* ricche invece di periteci, frantumate a secco e quindi sospese in sol. fisiologica, gli autori hanno osservato in prove ripetute che il più delle volte la reazione è positiva; essa si è presentata però con caratteri di aspecificità dato che è riuscita positiva anche in casi di leucemia mieloide, in casi di splenomegalia linfogranulomatosa, nella lebbra, in casi di ulcera molle con adenite suppurata, nella linfogranulomatosi inguinale, nella tubercolosi cutanea; e neppure si è dimostrata di valore assoluto dato che si è riscontrata negativa in alcuni casi di splenomegalia micosica accertati con altri mezzi di laboratorio. Fatto singolare, in 3 casi la reazione che era negativa prima della splenectomia, si è fatta positiva in seguito all' intervento operatorio. La Wassermann è risultata, salvo associazioni morbose, sempre negativa nei casi di splenomegalia micosica, e così anche la prova di fissazione con antigene *Sporotrichum*; dei controlli quelli che, come i casi di lebbra sopra accennati, avevano dato fissazione positiva con antigene aspergillare, presentavano quasi sempre positiva anche la reazione di Wassermann con antigene luetico. Leucemie linfatiche, anemie e sindromi emorragiche di diversa natura, fatti ulcerativi non gommosi hanno sempre dato reazione negativa. E' da notare che spesso i controlli con fissazione positiva aspergillare non si son mantenuti tali nei successivi esami e che la maggior parte di essi non ha dato reazioni positive che di fronte ad uno solo dei due antigeni in esperimento. L'antigene a maggior carattere di specificità parrebbe esser quello proveniente dalle vecchie colture del fungo.

Queste prove sono state controllate da Omodei Zorini (1928) in un suo malato diagnosticato al tavolo operatorio affetto da splenogranulomatosi siderotica. Questo autore circa un mese dopo l'intervento, adoperando due diversi antigeni ricavati da colture di *Asp. fumigatus* e di *Sterigm. nidulans*, ha avuto risultato negativo nelle prove di intradermoreazione e invece netto ritardo dell' emolisi con entrambi gli antigeni nelle prove di fissazione; risultato negativo con siero normale, ma arresto ancor più completo dell' emolisi col siero di un sifilitico senza alcuna manifestazione micosica in atto.

Petzetakis e Papadopoulo (1928) hanno isolato per puntura dalla milza in uno solo su 8 casi di splenomegalia egiziana presi in considerazione un fungo che presentava i caratteri degli *Aspergillus* e che era scarsamente patogeno per l' animale. Nelle prove immunitarie istituite su questo paziente allo scopo di convalidare la natura micosica dell' affezione essi usano un filtrato colturale del fungo: con l'iniezione intradermica di 1 cc. di questo filtrato nel soggetto con splenomegalia da cui hanno isolato il fungo si osserva già dopo 6 ore un lieve rossore che scompare completamente nel breve termine di 24 ore; la reazione è invece intensa in un soggetto normale di controllo, anche con dosi di 0,25 cc.; il rossore compare già dopo 1 ora e va estendenosi gradualmente accompagnandosi a infiltrazione locale ed a fenomeni generali (brividi, cefalea, anoressia,

rialzo termico a 38°C) che persitono per 48 ore; la reazione eritematosa si risolve invece solo dopo 5 giorni.

Se vogliamo trarre qualche conclusione da queste brevi osservazioni, noi dobbiamo convenire che esse non portano alcun ausilio alla teoria della natura micosica della affezione splenomegalica in questione. Ed infatti l'ampia aspecificità della prova di fissazione del complemento e la sua negatività in molti casi di splenomegalia cosidetta micosica, minano fortemente l'importanza di questa prova nè ci pare giustificato ammettere con Petzetakis e Papadopoulo, in base ai loro stessi risultati sperimentali, che la prova intradermica documenti la sensibilizzazione dello splenomegalico di fronte agli allergeni aspergillari.

Micosi da Sporendonema epizoum [emisporosi]

In un recente studio di revisione sulla posizione sistematica dei funghi descritti nel passato sotto i binomi di *Hemispora stellata* Vuillemin, *Oospora d'Agatae* Saccardo e *Torula sacchari* Corda, e ritenuti come specie distinte ed a sè stanti, Redaelli e Ciferri (1934) hanno riportato tutti questi miceti al genere *Sporendonema* riunendoli tutti sotto l'unica specie *Sporendonema epizoum* (Corda) Cif. et Red.

Molto arduo è giudicare nel caso dello *Spor. epizoum*, un fungo così squisitamente ubiquitario ed a patogenicità sperimentale così dubbia, se tutte le lesioni descritte ed in cui esso è stato isolato siano in realtà sostenute da esso o non piuttosto che l'isolamento positivo sia da mettere in rapporto con un semplice saprofitismo o commensalismo del fungo stesso. Si ritiene comunemente che le lesioni primitive e pure da *Spor. epizoum* siano molto rare e che questo fungo debba esser considerato come un comune saprofita solo eccezionalmente capace di cambiarsi in vero parassita patogeno. Delle osservazioni che la letteratura riporta ne esistono invero alcune che sono molto convincenti per farci ammettere un' azione patogena primitiva dello *Spor. epizoum*: i casi di Gougerot e Caraven, D'Agata e Porcelli ci paiono i più persuasivi in proposito, e della stessa opinione sono anche Redaelli e Ciferri. In questi casi gli autori, a convalidare il ruolo eziopatogenetico che il fungo aveva nella lesione in studio, hanno portato il controllo delle prove sierologiche; Gougerot che è stato il primo autore a descrivere la malattia ha anzi insistito sulla necessità di corredare lo studio clinico della emisporosi con le prove sierologiche, le quali se positive sono di notevole appoggio per la diagnosi. D'altro canto Redaelli e Ciferri obbiettano che anche quando dette prove sono negative non si può escludere che la lesione sia veramente di natura micosica.

Riportiamo sommariamente i casi in cui son state fatte ricerche sierologiche ed allergiche.

Le prime ricerche sierologiche sull' emisporosi son state fatte da Gougerot e Caraven (1909) a proposito di un caso di *osteoperiostite* emisporosica osservato in Francia: il siero dell' ammalato agglutinava le sospensioni del fungo specifico a tasso di $^1/_{60}$ e le sospensioni di *Sporotrichum* a $^1/_{100}$; la fissazione del complemento di fronte all' antigene specifico e la cofissazione di fronte all' antigene *Sporotrichum* sono risultate fortemente positive.

D'Agata nel 1918 da una *dermatosi nodulare ulcerata* della guancia sviluppatasi in seguito ad un trauma ha isolato un fungo che dal Saccardo è stato classificato come *Oospora*. Il siero della paziente agglutinava le sospensioni del micete a diluizione di $^1/_{300}$ ed agglutinava anche a $^1/_{50}$ le spore di *Sporotrichum*.

Sartory (1921) ha isolato lo *Spor. epizoum* dall' espettorato di un malato di 42 anni sospetto di una tubercolosi polmonare. Il siero del malato agglutinava a $^1/_{100}$ le colture del fungo e 3 mesi dopo, regredita in parte la forma morbosa, agglutinava ancora a tasso di $^1/_{60}$. Il siero inoltre fissava il complemento in presenza dell' antigene specifico e cofissava anche in presenza di colture di *Oospora bovis* e di *Sporotrichum beurmanni*. E' stata posta sulla base di queste osservazioni sierologiche la diagnosi di *emisporosi polmonare*; ma il caso ci pare molto dubbio.

Porcelli nel 1922 ha descritto una *lesione cutanea nodulo gommosa*, probabilmente originata per innesto traumatico, a diffusione linfatica, a decorso aflegmasico e relativamente rapido, ed evolvente in ulcerazioni scrofuloidi, da cui venne isolato lo *Sporendonema epizoum*. Le prove di agglutinazione e di fissazione di fronte all' antigene sporotricosico, prima che si iniziasse il trattamento iodurato, hanno dato risultati netta-

mente positivi; iniziato il trattamento, col regredire della forma morbosa, le prove sono diventate negative. Dopo 2 mesi dalla guarigione le prove sierologiche sono ridiventate positive, per quanto molto deboli: la prova di coagglutinazione che prima del trattamento era positiva a diluizione di $^1/_{120}$, era infatti scesa a $^1/_{40}$ e la cofissazione con antigene *Sporotrichum*, che prima era completa, era diventata parziale. La prova di fissazione con l'antigene omologo è stata più debole di quella ottenuta con l'antigene aspecifico. Una netta reazione positiva è stata ottenuta introducendo nel derma del paziente poche gocce di sporotrichina Poulenc.

Tarantelli (1927) ha osservato in un bambino una *dermatosi squamosa* tricofitoide del cuoio capelluto sostenuta, a detta dell' autore, dallo *Spor. epizoum*. Dopo 4 mesi dalla guarigione le prove di agglutinazione, sia usando le sospensioni del fungo specifico che quelle di uno *Sporotrichum*, hanno avuto esito negativo; un siero normale ha invece agglutinato entrambi questi funghi fino a diluizione di $^1/_{200}$. La prova di deviazione del complemento è stata debolmente positiva con antigene *Sporendonema* e negativa con antigene *Sporotrichum*. Anche il caso di Tarantelli ci pare molto dubbio e non sufficientemente vagliato.

Acremoniosi e cefalosporiosi

Già dal 1911 Potron e Noisette in un caso di *affezione gommosa multipla sottocutanea, con sintomi broncopneumonici e intestinali* e *artrosinovite subacuta sierofibrinosa del ginocchio*, con isolamento positivo dal cavo articolare per l'*Acremonium potroni* avevano notato la presenza in questa malattia fungina di segni particolari rivelatori di stati immunitari ed allergici: essi avevano infatti trovato che il siero dell' ammalato, il quale era senza attività sulle sospensioni di spore del *Rhinocladium beurmanni* e su quelle del fungo del mughetto, agglutinava nel termine di un' ora le sospensioni del fungo specifico, ad un tasso però non superiore ad $^1/_{30}$; d'altro canto i sieri di individui normali erano senza attività agglutinante sul fungo specifico. Il paziente di Potron e Noisette reagiva pure nettamete all' iniezione intradermica di culture del fungo triturate in mortaio e filtrate.

Benedek (1927), il quale ha fatto oggetto di uno studio particolare l'argomento della siero-diagnosi della cefalosporiosi, attribuisce la massima importanza alle prove sierologiche, e particolarmente alla prova di fissazione, nella diagnosi delle forme dubbie di questa malattia. Egli consiglia di controllare sempre l'esito positivo della fissazione con antigene specifico ripetendo le prove con antigene luetico e con antigeni costituiti da sospensioni di lieviti e di Aspergillaceae di provata patogenicità; egli ha osservato che talora il siero di sifilitici fissa il complemento di fronte ad un antigene fungino di *Cephalosporium*.

Cabrini e Redaelli (1929) in un caso certo di cefalosporiosi tonsillare da *Cephalosporium acremonium* decorrente in forma di un' angina pseudomembranosa, hanno fatto prove intradermiche coi filtrati di coltura del fungo e sulla paziente e su 5 altri individui sani che servivano da controlli: in nessuno, ammalata e controlli, si ebbe una qualche reazione locale, solo nell' ammalata a 7 ore di distanza dal l'introduzione dello antigene si ebbe ad osservare un netto rialzo termico fino a 38°5C e dei disturbi gastrici, con nausea e conati di vomito; avendo gli autori dubitato che questi sintomi fossero conseguenza di una parziale penetrazione del filtrato nel sottocutaneo, gli autori hanno ripetuto la prova iniettando il filtrato direttamente nel sottocutaneo, ma in questa seconda prova non hanno più ottenuto alcun risultato. Essi sono giunti a concludere che nella loro paziente eran presenti delle modificazioni umorali le quali, pur essendo aspecifiche, potevano avere un certo valore come elementi rivelatori dello stato allergico insediatosi in seguito alla infezione fungina. L'impossibilità di ottenere sospensioni omogenee del fungo non ha permesso agli autori di praticare la prova di agglutinazione.

Lehner nel 1932 ha descritto un singolare caso di acremoniosi. Si trattava di un uomo di 47 anni il quale presentava alle mani una dermatosi di tipo misto, disidrosico-vescicolare-pomfoide; essendo sorto il sospetto che si trattasse di un fatto di sensibilizzazione verso il geranio, fu praticata una cutireazione con foglie di questo vegetale e si ottenne una reazione locale ed anche una chiara reazione generale associata ad una eruzione di nuovi focolai sul tronco. In seguito, approfondendo lo studio del caso, l'autore ha potuto isolare da alcune delle lesioni del paziente un ceppo di *Acremonium* ed

ha potuto dimostrare con adatte prove intradermiche che accanto all' ipersensibilità al geranio esisteva pure uno stato allergico verso l'allergene fungino, talmente spiccato da manifestarsi di fronte all' allergene anche diluito a $^1/_{500}$. L'iniezione intradermica di „acremonina" ha anche determinato l'insorgenza a distanza di eruzioni papulose („acremonidi"). Il caso venne curato felicemente con una terapia vaccinica specifica associata a rimedi locali. Circa l'interpretazione del caso Lehner pensa che la dermatosi da lui osservata fosse legata ad uno stato di sensibilizzazione verso l'*Acremonium* isolato e che essa sia stata favorita, se non determinata, da un preesistente stato allergico verso le foglie del geranio; si tratterebbe insomma della sommazione di due fattori che agiscono isolatamente nel sensibilizzare l'organismo, ma che possono nello stesso tempo sommare la loro azione, fatto analogo a ciò che avviene per alcune sostanze cristalloidi, come la morfina, le quali sarebbero favorite nella loro azione sensibilizzante dalla mescolanza con altre sostanze più efficaci, quali ad esempio le albumine, il siero, la colesterina ecc. I focolai di dermatosi che l'autore ha visto insorgere a distanza dalla lesione primaria in seguito alla prova intradermica con acremonina vengono interpretati invece, per analogia coi tricofitidi, come „acremonidi" insorgenti per innesto su cute allergica di spore provenienti dal focus primario a mezzo del circolo sanguigno.

Artom (1933) in un marinaio rimpatriato ha osservato una particolare dermatosi eritemato-squamosa sostenuta da un fungo che il Pollacci classificò come *Haplographium De-Bella Marengoi*. Per accertarsi che la foma cutanea fosse veramente determinata dal fungo isolato, Artom ha praticato sul siero del paziente le prove di agglutinazione e di fissazione del complemento; l'insieme dei risultati probativi ottenuti in queste ed in altre prove di accertamento ha convalidato la primitiva diagnosi posta di aplografiosi cutanea.

Tarchini (1934) in due casi di micosi cutanea ed in altri due casi di micosi del capillizio da *Cephalosporium acremonium* ha avuto risultato negativo nelle prove di agglutinazione e risultato solo debolmente positivo nelle prove di fissazione di fronte ad un antigene specifico.

Franchi (1937) ha descritto un caso di cefalosporiosi in una paziente sofferente da circa 3 anni di lesioni gommose sparse, nella quale in secondo tempo ebbero a comparire su tutto il corpo dei focolai nodulo-ulcerati sparsi, dovuti a metastasi ematogene. Da una lesione sternale ancora chiusa è stato isolato in coltura pura un ceppo di *Cephalosporium acremonium*. Dalle prove biologiche eseguite sulla paziente l'autore è stato condotto alla conclusione che il fungo isolato era il vero agente eziologico in causa, e che nell' ammalata si era stabilito un chiaro stato allergico. Anche nelle cavie sperimentalmente infettate col fungo l'autore è riuscito a dimostrare un chiaro stato allergico.

Besta (1938) in animali inoculati per diverse vie con 2 stipiti di *Cephalosporium* sp. isolati per emocoltura da ammalati di tubercolosi ha fatto prove intradermiche con una micetina omologa (estratto fenicato del fungo), con una micetina eterologa analoga e con tubercolina senza ottenere mai alcuna reazione locale; alcune reazioni generali evidenti sono state ottenute, a quanto afferma l'autore, solo usando la micetina omologa. Cavie infettate da più di 4 mesi, inoculate con 1 cc. di micetina omologa endovena, hanno presentato manifesti sintomi anafilattici, ma di breve durata e non mortali.

Monosporosi

In alcuni dei casi di monosporosi da *Monosporium apiospermium* che la letteratura riporta, decorrenti clinicamente col quadro di *micetoma del piede*, è stata segnalata l'esistenza di modificazioni sierologiche, le quali sono state messe in conto dell' acquisizione da parte di questi malati di uno stato immunitario.

Ricordiamo le osservazioni immunbiologiche che Radaeli ha fatto nel suo caso: si trattava di un soggetto di 63 anni il quale presentava al piede delle formazioni cutanee e sottocutanee ed ossee nodulari con un quadro di insieme molto affine al tipico „piede di Madura". Col siero del malato, la prova di agglutinazione di fronte ad una sospensione di spore di *Spor. beurmanni* ha avuto esito negativo, così anche la reazione di Wassermann con antigene luetico e la prova di fissazione di fronte ad un antigene tubercolare. All' opposto la prova ha dato esito nettamente positivo quando si è messo il siero del paziente in contatto di una sospensione del fungo in causa. Con i sieri di conigli sperimentalmente inoculati per diverse vie col *Mon. apiospermium*, l'autore ha

ottenuto completa inibizione dell' emolisi nella prova di fissazione di fronte alle colture dell' ifomicete, ma soltanto nei primi periodi della malattia, perchè in seguito l'inibizione non è stata più completa ma si è fatta parziale.

Tarozzi a convalidare l'identità tra il *Monosporium* della monosporosi e l'*Actinomyces* dell' actinomicosi umana, ha istituito una serie di esperimenti comparativi coi sieri immuni verso i due funghi. Egli ha praticato la prova di fissazione coi sieri di conigli inoculati con *Monosporium* e col siero di un' ammalata di actinomicosi epatica di fronte a 5 antigeni preparati in vario modo dalle colture di *Monosporium*. Spiccata inibizione dell' emolisi si è avuta con tutti quattro gli antigeni sia usando i sieri anti-*Monosporium* che il siero anti-*Actinomyces*. Per Tarozzi questi risultati concorrono a convalidare l'identità dei due funghi suddetti.

Pepere (1914) a proposito di un micetoma a grani neri del piede da *Mon. sclerotiale* ha praticato sul siero del suo paziente il giorno successivo alla amputazione del piede la prova di fissazione con un antigene preparato dal *Mon. apiospermium* di Radaeli; egli ha ottenuto anche in prove ripetute un arresto parziale dell' emolisi con carattere di gruppo. Anche sperimentalmente usando il siero di animali inoculati col *Mon. sclerotiale* ha ottenuto sempre deviazione completa di fronte ad un antigene omologo; egli però nelle prove a lunga scadenza per ottenere ancora una deviazione completa ha dovuto gradualmente aumentare le dosi di antigene impiegate nella prova.

Infine, a voler seguire quanto hanno scritto Pollacci e Nannizzi nel loro trattato, anche alcuni dei casi di micetoma descritti da Yaszbek, dei quali abbiamo già parlato nel capitolo dedicato all' actinomicosi, rientrerebbero in questo capitolo; secondo gli autori suddetti infatti in 3 di questi casi sarebbero descritte delle forme fungine molto affini a quelle che si ritrovano nei micetomi da *Monosporium*. Pei risultati ottenuti da Yaszbek dalle prove sierologiche praticate in questi casi, noi rimandiamo il lettore al capitolo dell' actinomicosi.

Ricordiamo qui anche le ricerche di Bordonaro (1940) e quelle ancora inedite di Vidari, condotte rispettivamente con spipiti diversi di *Glenospora* e *Monosporium*. Queste ricerche dimostrano in via sperimentale che le ripetute inoculazioni di piccole dosi di questi miceti posson sensibilizzare l'organismo animale, determinandovi dei veri e proprii stati di *iperrecettività* nel senso di Zironi.

Cromomicosi o dermatite verrucosa micosica

Affezione micosica rara segnalata in diverse parti del mondo e specialmente nel Nord e nel Sud America, la cromomicosi non offre per il nostro studio che dati molto scarsi.

La malattia è sostenuta da funghi appartenenti ai generi *Hormodendrum*, *Phialophora*, *Acrotheca*, ecc.; sulla esatta posizione botanica di questi funghi si è a lungo discusso in passato; attualmente però la questione si deve ritenere ancora insoluta.

Ricorre nel caso dell' *Hormodendrum pedrosoi* un fatto molto interessante che è stato segnalato da Gomes e Pessoa (1920) e che noi crediamo stia in un certo rapporto coi fenomeni che stiamo studiando: parrebbe infatti, in base a quanto affermano questi autori, che l'infezione sperimentale da *Hormodendrum* non si possa ottenere nell' animale se non quando esso sia già stato previamente sensibilizzato con una prima inoculazione dello stesso fungo. Gomes e Pessoa sono infatti riusciti a produrre nel cane e nel coniglio l'attecchimento del fungo con sviluppo della malattia tipica solo con una seconda inoculazione effettuata ad una certa distanza da una prima rimasta senza effetto.

A Meriin dobbiamo le prime ricerche sui fenomeni allergici ed immunitari nella cromomicosi. Questo autore in un primo lavoro (1931) asserisce di aver ottenuto positiva la prova di fissazione del complemento da parte di un siero di individuo affetto di cromomicosi europea (russa) di fronte a diversi antigeni estratti in vario modo dal fungo in causa (*Hormodendrum* sp., ceppo W), ma riporta di aver ottenuto una reazione positiva di fronte agli stessi antigeni anche usando il siero di un soggetto luetico; dato questo risultato, Meriin si afferma per l'aspecificità della prova. In un lavoro successivo (1932) lo stesso autore ha osservato in Russia due nuovi casi di cromomicosi sostenuti dallo *Hormodendrum rossicum*; da uno dei due ceppi isolati (ceppo R) è stato ottenuto un filtrato che dava una reazione intradermica specifica nel paziente.

Ricerche sierologiche ed allergiche sono state fatte nel 1936 da Martin, Baker e

Conant in un caso di dermatite verrucosa da *Hormodendrum pedrosoi* osservato negli Stati Uniti d'America. La prova di fissazione praticata sul siero del paziente di fronte all' antigene specifico è stata positiva fino a diluizione di $^1/_{32}$; esito analogo ha avuto la prova anche di fronte a 3 altri antigeni preparati con altri ceppi fungini isolati da casi di cromomicosi; di fronte a 2 antigeni affini la prova è invece risultata positiva solo fino a diluizione $^1/_8$ ed è riuscita poi negativa, anche con antigene non diluito, di fronte ad un ceppo di *Phialophora verrucosa* isolato nel Texas da un caso di dermatite cromomicosica. Di fronte agli antigeni controllo (un *Blastomyces dermatitidis* isolato da un caso di blastomicosi generalizzata, uno *Sporotrichum schenki* da un caso di sporotricosi, una *Torula* da un micetoma, una *Scopulariopsis brevis* e diverse specie indeterminate di *Aspergillus*, *Mucor*, *Fusarium*, *Alternaria* e *Cladosporium*) la prova di fissazione col siero del loro cromomicosico ha avuto sempre esito negativo; negative anche le prove di fronte ad antigeni preparati da un ceppo di *Glenospora graphii*, da un ceppo di *Hemispora rugosa* e da altre specie fungine ancora. I sieri degli ammalati di controllo, tra cui individui con Wassermann positiva, non hanno mai deviato il complemento di fronte all' antigene cromomicosico.

Le prove allergiche cutanee praticate sul paziente con un autovaccino ucciso al calore, hanno dato soltanto una debole reazione nel punto sede dell' innesto. Dosi crescenti di vaccino specifico introdotte per via sottocutanea non hanno determinato nè reazioni locali, nè generali.

Contrariamente a quanto sostiene Meriin, Martin e collaboratori si affermano per l'alta specificità della prova di fissazione del complemento nella cromomicosi e ad essa annettono valore come criterio diagnostico utilizzabile per differenziare le forme di cromomicosi da quelle clinicamente affini di tubercolosi, sifilide, e da quelle altre micosi cutanee con le quali la malattia spesso va confusa.

Essi ritengono d'altronde che gli anticorpi presenti nel siero degli ammalati e dimostrabili con le prove di fissazione non abbiano significato di veri corpi immuni, nè che essi siano l'espressione d'uno stato immunitario che si stabilisce nell' organismo in seguito all' infezione. Essi infatti notano che il trattamento vaccinoterapico, anche intenso, non ha nessuna influenza sulla quantità di questi anticorpi e che una loro decisa diminuzione si ha solo in seguito alla guarigione della malattia ed alla scomparsa del parassita dalle lesioni.

Nel 1937 Conant e Martin hanno fatto studi sierologici comparativi sull' *Hormodendrum compactum*, *H. pedrosoi*, *H. langeroni* e sulla *Phialophora verrucosa*, praticando di fronte a questi 4 antigeni le prove di fissazione omologhe e crociate coi sieri di conigli inoculati. Con queste prove essi sono riusciti a mettere in evidenza in ogni siero degli anticorpi per ciascuna delle 4 specie in esperimento; inoltre i sieri immuni verso l'*H. pedrosoi* han dimostrato di contenere non solo anticorpi devianti ad alto titolo di fronte all' antigene omologo, ma anche di fronte ad altri antigeni fungini affini; nei casi di sieri immuni verso la *Phialophora verrucosa* e verso l'*H. langeroni* gli anticorpi erano presenti in grado apprezzabile solo di fronte agli antigeni omologhi.

Con queste ricerche sperimentali gli autori convalidano l'importanza che la prova di fissazione può avere come elemento diagnostico della cromomicosi, in primo luogo perchè vi si dimostra che la reazione è sempre positiva negli animali inoculati, ed in secondo luogo anche perchè essa, oltre ad esser genericamente specifica come avevano dimostrato nella succitata ricerca clinica, potrebbe anche spesso aver caratteri di strettissima specie-specificità.

Ricordiamo infine un caso recente di cromomicosi osservato nell' isola di Giava da Müller, Essed e Hazebroek (1937). Le prove cutanee allergiche praticate sul paziente con un estratto del fungo isolato dalle lesioni, un ceppo di *Trichosporium pedrosoi*, hanno sortito esito nettamente positivo, mentre negativa è risultata la prova su un soggetto sano di controllo. Le prove sono state fatte col comune metodo dell' intradermoreazione.

Un caso con ricerche sierologiche negative è riportato fin dal 1927 da Montpellier e Catanei; si trattava di una lesione cutanea sostenuta dall' *Hormodendrum algeriensis* che non presentava però i caratteri della tipica cromomicosi, ma piuttosto quelli del comune micetoma; la sporo-agglutinazione e la prova di deviazione del complemento sono risultate negative; un relativo successo terapeutico si è avuto in questo caso dalle iniezioni dei filtrati colturali del fungo.

Mucormicosi

Vuillemin (1931) ha dimostrato nel siero sanguigno di un malato di *mucormicosi* da *Lichteimia corymbifera* ed erroneamente considerato come tubercoloso la presenza di anticorpi agglutinanti specifici. E' questa la sola osservazione clinica in cui sono state fatte ricerche immunologiche.

In campo sperimentale le ricerche sono state maggiormente estese; esse sono però ancora insufficienti, nè è attualmente giustificato trarre da esse delle deduzioni conclusive assolute.

Alcuni autori hanno cercato di creare negli animali da esperimento uno stato di *immunità acquisita* introducendo in essi per diverse vie a dosi ripetute e crescenti, come si fa in ogni trattamento vaccinante, o il fungo (spore o micelio) variamente attenuato nella sua virulenza, o i suoi prodotti specifici.

Le prime ricerche in questo campo sono state fatte da Ziegenhorn fin dal 1886 col *Rhizopus cohni*; però i tentativi di immunizzazione nelle mani di questo autore sono fallite. Allo stesso modo falliranno lo scopo gli autori seguenti che faranno ricerche analoghe. Così Lucet e Costantin (1900) che hanno tentato di immunizzare gli animali con spore attenuate di *Rhizomucor parasiticus* non hanno avuto miglior riuscita; altrettanto è stato di Dessy e Cellina (1935) non ostante essi avessero esteso le loro ricerche sperimentando con ben 6 diversi vaccini preparati in differente modo da un *Mucor pusillus* patogeno.

Anche i tentativi che Dessy e Cellina hanno fatto allo scopo di conferire agli animali un' *immunità passiva* iniettando in essi il siero degli animali già infetti non sono riusciti e neppure si son prodotti, seguendo questo trattamento, dei quadri di iperrecettività.

Non ostante l'assenza di quadri di vera immunità, è stato possibile a questi autori dimostrare nei sieri degli animali a lungo trattati la presenza di modificazioni sierologiche; in questi sieri sono presenti degli anticorpi devianti il complemento, vi mancano però gli anticorpi agglutinanti e precipitanti. L'antigene migliore nelle prove di fissazione si è dimostrato il filtrato delle brodocolture del fungo.

Dessy e Cellina (1935) hanno notato che negli animali vaccinati con germi vivi si aveva in seguito a ripetute inoculazioni la comparsa di chiari fenomeni di *iperrecettività* documentati dalla morte precoce cui andavano incontro questi animali ripetutamente vaccinati con piccole dosi in confronto coi controlli che invece avevano ricevuto una sola inoculazione massiva.

Le prove di intradermoreazione in cavie e conigli infettati per via venosa coi filtrati di brodocolture di *M. pusillus*, coi nucleoproteidi, idrati di carbonio, spore e miceli del fungo, hanno sempre avuto esito negativo; negli animali inoltre non si è osservato lo stabilirsi di fenomeni di ipersensibilità anche quando si facevano ripetute inoculazioni di piccole o grandi dosi di fungo vivo per via sottocutanea.

Queste ricerche hanno notevole interesse perchè dimostrano un comportamento dell'animale verso i *Mucor*, per quel che riguarda fenomeni immunitari ed allergici, perfettamente analogo a quello che abbiamo già riportato a proposito delle altre muffe (aspergilli e penicilli).

Granuloma coccidioide e paracoccidioide

Il *granuloma coccidioide* è una malattia non molto frequente dell' America del Nord: il maggior numero di casi sono descritti come autoctoni della California. L'affezione è comune all' uomo ed agli animali (bovini). L'agente eziologico specifico è il *Coccidioides immitis*.

Gli studi micologici di Redaelli e Ciferri hanno valso a tenere distinta dal granuloma coccidioide un' altra forma morbosa, che è stata osservata e descritta per la prima volta in Brasile e che, almeno nei primi tempi, era andata confusa col granuloma coccidioide; si tratta del *granuloma paracoccidioide*, un' entità clinica studiata largamente da De Almeida, che è ben differenziabile dal comune granuloma coccidioide non

solo per i caratteri clinici ed istopatologici coi quali si manifesta ma, e sopratutto, pel diverso agente eziologico in causa.

Il granuloma coccidioide e paracoccidioide sono forme generalizzate nelle quali tutto l'organismo partecipa direttamente all' infezione. Le localizzazioni primitive del fungo sono la cute od il polmone; di qui in genere l'infezione si diffonde in altre parti dell' organismo pur conservando sempre una squisita elettività per questi due organi.

Un fatto importante da segnalare è la spiccata rassomiglianza che alcuni casi di granuloma coccidioide a localizzazione esclusiva polmonare presentano con le manifestazioni polmonari di natura specifica tubercolare; non solo come manifestazioni cliniche, ma anche come aspetti anatomo-istologici di reazioni istogene. Accanto alle forme croniche di infezione da *Coccidioides* nelle quali la reazione istogena è rappresentata da formazioni granulomatose simil-tubercolari, noi osserviamo infatti anche delle forme acute, rapidamente evolutive, nelle quali prevalgono invece in modo assoluto nel quadro delle reazioni istogene i fatti essudativo-vascolari. Questi due caratteristici quadri anatomo-patologici coi quali si può manifestare l'infezione da *Coccidioides immitis* nell' uomo, presi nel loro insieme, sono perfettamente sovrapponibili e raffrontabili con i due quadri opposti presentati dalla tubercolosi polmonare cronica e dalla polmonite tubercolare a decorso acuto che, secondo le moderne vedute sulla tubercolosi polmonare, non sarebbero tanto espressione di una particolare virulenza del ceppo batterico, quanto le due immagini opposte della iperresistenza e della iperrecettività, acquisite dall' organismo in seguito ad una prima infezione tubercolare: manifestazioni quindi di quegli stati allergici oscillanti e mutevoli che si stabiliscono nell' organismo nel decorso dell' infezione tubercolare. Ci pare però un po' prematuro, almeno allo stato attuale delle conoscenze, voler inquadrare i diversi aspetti istopatologici presentati dal granuloma coccidioide nel campo degli stati allergici; solo ricerche future istituite allo scopo precipuo di ricercare gli equivalenti morfologici dell' allergia da infezione coccidioidale potranno dare o meno conferma a questa nostra supposizione.

Fin da ora però certi reperti che si hanno in alcune forme acute dell' infezinne coccidiodale tendono ad avvalorare questo nostro concetto. Noi intendiamo qui accennare a quella forma acuta di infezione nota col nome di „Valley fever" o di „Desert fever", che inizia di solito subitaneamente con febbre e segni di bronchite o di broncopolmonite e che presenta in seguito, tra 8 e 15 giorni dall' inizio, un' eruzione eritematosa fugace caratteristica, diffusa a quasi tutta la superficie corporea, accompagnata da un' evidente eosinofilia nel sangue periferico. In questi casi si ottengono reazioni intradermiche particolarmente violente con „coccidioidina". Per le manifestazioni cutanee sul tipo dell' eritema polimorfo notate in questi casi acuti d'infezione (coccidioidomicosi sec. Dickson) non è improbabile, stante la loro regressione spontanea, che si tratti di „idi", di una reazione dermica cioè da apporto fungino alla cute sensibilizzata.

Gli *studi sierologici* sul granuloma coccidioide non hanno dato finora che scarsi risultati: da tutti si ritiene che essi abbiano solo un limitato valore come elementi diagnostici dell' affezione.

Cooke fin dal 1915, usando come antigene diversi estratti preparati dal fungo, ha concluso che nei sieri dei malati di granuloma coccidioide non esistono nè agglutinine, nè sostanze specifiche capaci di deviare il complemento; solo usando un estratto preparato dalle patine fungine disseccate, questa A. ha potuto dimostrare nei sieri la presenza di precipitine, che in uno dei 2 casi considerati si son dimostrate attive anche a diluizione di $^1/_{160}$. Cummins e Sanders nell' anno successivo giungevano a risultati analoghi: assenza costante di agglutinine, precipitine e di anticorpi fissatori del com-

plemento tanto nel siero dei pazienti spontaneamente affetti di granuloma coccidioide che nel siero di animali sperimentalmente infettati. Giltner (1918) ha negato anch' esso l'esistenza di agglutinine nei sieri immuni. Ed anche Davis (1924) ha avuto risultato negativo alla ricerca di eventuali agglutinine nei sieri dei pazienti; egli ha ottenuto d'altro canto una deviazione del complemento positiva, però solo facendo uso di un antigene fortemente concentrato. Chipman e Templeton (1930) in un caso umano di loro osservazione non hanno avuto alla prova di fissazione che una debole reazione positiva, e nella prova di precipitazione, usando come precipitogeno il filtrato di brodocolture del fungo vecchie di 10 giorni, hanno avuto esito positivo. ma soltanto fino a diluizione di $^1/_{10}$.

Dati questi risultati è lecito pensare che nel granuloma coccidioide ben poca importanza abbiano i meccanismi immunitari: il decorso frequentemente subacuto o cronico della malattia ed il suo esito quasi sempre fatale dicono chiaramente che una immunità protettiva sufficiente quasi mai si stabilisce nell' organismo ammalato.

Nel granuloma paracoccidioide sarebbero invece dimostrabili delle modificazioni sierologiche, espressioni forse di uno stato immunitario acquisito.

Nei 3 casi umani di granuloma paracoccidioide descritti da Da Fonseca ed Arêa Leão (1927) la prova di fissazione ha avuto infatti sempre esito positivo, tanto se saggiata di fronte ad un antigene totale, costituito da sospensioni uccise al calore, che di fronte ai brodofiltrati colturali del micete. Nello studio di questi due autori il filtrato si è dimostrato un antigene molto più attivo che non il fungo in toto; entrambi gli antigeni non hanno deviato il complemento di fronte ai sieri normali di controllo ed ai sieri di luetici; di fronte ad un siero di un ammalato di cromoblastomicosi (dermatite verrucosa da *Acrotheca pedrosoi*) la prova ha avuto invece esito positivo, però soltanto con dosi molto elevate di siero; anche un caso di eczema marginato di Hebra, affezione sostenuta da un *Epidermophyton*, è risultata positiva con dosi molto alte di siero. Anche Basgal (1931) in 4 casi di granuloma paracoccidioide, usando come antigene i filtrati colturali del fungo, ha ottenuto una deviazione del complemento fortemente positiva, positiva è stata però la prova anche in due casi di malattia tubercolare del polmone. Bertaccini (1934) ha descritto un probabile caso di blastomicosi sud-americana in un emigrato rimpatriato che aveva contratto fin dal 1929 la malattia in Brasile. La forma morbosa si presentava con ulcerazioni multiple della cute, con adeniti suppurate e fistolizzate, pericondrite della cartilagine tiroidea, ulcerazioni mucose multiple, alterazioni durali e cerebellari ed ha avuto esito in morte; i caratteri clinici della malattia ci inducono ad ammettere che si trattasse di granuloma paracoccidioide. Dalle zone lese si è isolato un fungo identificato da Redaelli come un ceppo di *Scopulariopsis Bertaccini* n. sp. All' esame istologico delle lesioni si sono trovati ora fatti suppurativi e necrotici, ora fatti produttivi granulomatosi. Eosinofilia del 15 % e leucocitosi modica. Le prove di agglutinazione e di deviazione di fronte a colture di *Spor. beurmanni* e *Cryptococcus dermatitidis* (= *Gilchristia dermatitidis*) hanno avuto esito negativo. E' stato impossibile ottenere dal fungo in causa delle emulsioni di spore sufficientemente omogenee per poter praticare su di esse le prove specifiche.

Gli studi sull' allergia sono stati maggiormente estesi ed hanno dato risultati molto più soddisfacenti. Le prime ricerche di Davis (1911) sugli stati allergici delle cavie sperimentalmente infette hanno avuto esito negativo; così anche le ricerche della Cooke (1915) che ha praticato prove di cuti e intradermoreazione in due pazienti di sua osservazione. Cummins e Sanders (1916) hanno riferito invece che il filtrato di brodocolture del fungo inoculato nel derma di conigli infetti provoca in alcuni di essi una reazione cutanea, ma hanno anche riferito che, pur di grado minore, tali reazioni si possono ottenere in conigli normali di controllo.

I risultati negativi avuti dai primi autori nelle prove allergiche debbon esser messi in gran parte in conto, come ha fatto osservare Jacobson (1930), della natura degli allergeni usati. Cooke nelle sue prove ha usato come allergene sia delle sospensioni in sol. fisiologica di patine fungine polverizzate, sia emulsioni gliceriche di tali polveri, sia i filtrati di brodocolture gliceriche portate ad alta temperatura, sia infine delle sospensioni abbastanza dense di una polvere ottenuta per triturazione dei corpi sferici del pus da *Coccidioides*; Davis ha usato anch' esso estratti del fungo totale. Si deve ritenere,

sulla base dei risultati positivi ottenuti dagli autori successivi che verremo citando, che la sostanza attiva del fungo non sia contenuta, come avviene per gran parte dei miceti patogeni, nei corpi fungini stessi, ma che passi all' esterno nei mezzi di coltura: questa sostanza sarebbe distrutta quando è sottoposta al riscaldamento, il che spiega il risultato negativo che la Cooke ha avuto anche quando usava i filtrati colturali nelle sue prove allergiche. D'altro canto Davis (1924) in un paziente avrebbe notato una reazione all' introduzione di un antigene costituito dal fungo in toto ucciso al calore, reazione che era decisamente più intensa di quella osservabile nello stesso ammalato in seguito alle iniezioni di materiale simile preparato da colture di *Sporothrix*, *Blastomyces* od agar.

Hirsch, D'Andrea e Benson (1927) in tre note successive hanno studiato a fondo le proprietà allergiche del filtrati colturali di *Coccidioides immitis*. Usando i filtrati di 3 diversi ceppi per via intradermica, hanno osservato nell' uomo infetto una reazione immediata in forma di placca arrossata, talora anche con piccole zone di necrosi, che alla 24° ora raggiungeva diametri di 85—40 mm. e che anche dopo 48 ore aveva ancora diametri di 70—40 mm.; con lo stesso procedimento nei soggetti sani non hanno osservato, e neppur sempre, che un modico arrossamento, esteso per non più di 20 mm. e che scompariva completamente nel breve termine di due giorni. Un' allergia cutanea è stata chiaramente documentata anche negli animali sperimentalmente infettati: in questi si è potuto anche stabilire che l' allergia cutanea compare non prima che siano trascorsi 7 giorni dalla prima inoculazione e che essa si va accentuando nei giorni successivi. L'iniezione dei filtrati colturali del fungo nel testicolo delle cavie maschio infette determina una precoce e violenta reazione in tutto simile a quella che si può osservare con l' iniezione di tubercolina nel testicolo delle cavie tubercolose. I filtrati di colture di *Coccidioides immitis* in mezzo colturale sintetico, preparato secondo la modificazione proposta da Braun e Cahn-Bronner, non si sono dimostrati più attivi, come rivelatori di stati allergici, che i filtrati delle comuni colture in brodo.

In una seconda nota Hirsch e D'Andrea han studiato la sostanza specifica estratta dai brodofiltrati di *Coccidioides immitis*; è questa una sostanza carboidrata contenente azoto, che in debole diluizione produce nell' ammalato due tipi di reazione: una immediata che compare dopo 15′ dall' introduzione e che ha l'aspetto di un pomfo urticarioide, ed una tardiva che invece raggiunge il suo massimo dopo 24 ore e che è più lieve e di tipo eritematoso. Tali reazioni mancano sempre nei soggetti sani di controllo. La sostanza specifica è una polvere bianca, facilmente solubile in acqua, in sol. fisiologica, in acidi ed alcali diluiti, contenente dal 3 al 4% di azoto e dal 20 al 30% di zuccheri riducenti misurati come glucosio; dalle sue soluzioni idrolizzate si prepara un osazone somigliante al d-osazone. Gli autori han riportato questa sostanza a quel gruppo di polisaccaridi batterici che si posson ricavare dai diversi tipi di pneumococco, dal bac. di Friedländer, dal bac. tubercolare etc. e dai lieviti e che si sono dimostrati dotati di un' assoluta e stretta specificità nelle prove immunbiologiche.

Infine in un' ultima nota Hirsch e D'Andrea hanno studiato l'azione sensibilizzante dei filtrati colturali del fungo e del fungo in toto ucciso al calore. Entrambe queste sostanze han dimostrato azione sensibilizzante specifica quando venivano introdotte ripetutamente nell' organismo animale; con i filtrati già a distanza di 15 giorni dalla prima introduzione di antigene e con il fungo totale solo a distanza di 20 giorni è stato infatti possibile dimostrare una netta sensibilità dell' animale verso l'allergene omologo, sia esso il filtrato o il polisaccaride estratto da questo.

Da un punto di vista strettamente clinico le reazioni allergiche nel granuloma coccidioide sono state ampiamente studiate da Jacobson (1930) in una statistica di 6 casi; in tutti 6 i casi considerati è stata ottenuta una spiccata reazione generale e locale con l'introduzione sottocutanea dei filtrati colturali del fungo omologo, mentre con lo stesso procedimento in un caso di blastomicosi non si è osservata che una moderata reazione locale ed in 4 individui normali non si è avuta nessuna reazione. Anche nelle cavie sperimentalmente infette le reazioni allergiche sono risultate positive, ma solo quando l'infezione si era già stabilita ed era anzi progredita alquanto; le reazioni date dagli animali infetti si presentavano però sempre meno intense di quelle che si potevano osservare nelle prove fatte direttamente sull' uomo. Qui la reazione conseguente alla iniezione sottocutanea di 0,3 cc. di filtrato colturale assumeva inizialmente l'aspetto

di un lieve eritema che nelle successive 24—36 ore andava gradualmente ingrandendosi fino a diametri di 6—8 cm. e infiltrandosi in profondità; la reazione raggiungeva l'acme dopo 24—36 ore e cominciava a regredire subito dopo o ritardava ancora per 12—24 ore. I filtrati colturali di *Coccidioides immitis* si son mostrati privi di tossicità primaria: anche inoculati in dosi di 2 cc. nel sottocute e nel peritoneo di cavie o di capre non determinavano sintomi morbosi apprezzabili. Jacobson si è sentito quindi autorizzato ad interpretare la reazione non come conseguenza d'una azione tossica primaria del filtrato, ma piuttosto come espressione di una acquisita ipersensibilità cellulare alle sostanze specifiche fungine, ed è stato indotto a considerare tale reazione analoga a quelle che si riproducono con tubercolina e luetina rispettivamente nei tubercolosi e nei luetici.

Chipman e Templeton (1930) hanno confermato i reperti di Jacobson nell' unico caso di loro osservazione: inoculando nel loro paziente 0,2 cc. di filtrati colturali di 2 distinti stipiti fungini in due prove successive, essi hanno ottenuto con entrambi gli allergeni forti reazioni positive.

Beck, Traum e Harrington (1931) con una „coccidioidina" preparata dalle colture di *Coccidioides immitis* con lo stesso procedimento seguito per la preparazione della A. T., hanno ottenuto alte percentuali di positività nelle prove intracutanee tanto nello uomo e nel bue spontaneamente infetti, che nelle cavie sperimentalmente inoculate: anzi le cavie infette hanno risposto positivamente alla prova nel 100 % dei casi. Il 35 % delle cavie però ha dato risposte positive anche alla tubercolina e così anche i bovini ammalati, ma in percentuali più basse.

Castellani e Jacono (1933) hanno sperimentato la reattività cutanea di ammalati con granuloma coccidioide verso una blastomicetina tetravalente preparata secondo il metodo in uso per la A.T. Essa era preparata mescolando i filtrati di coltura in brodo glicerinato del *Geotrichum immite* (= *Coccidioides immitis*), del *Geotrichum dermatitidis* (= *Coccidioides immitis*), del *Monosporium tulanense* (= *C. i.*) e della *Glenospora lanuginosa* (= *C. i.?*). Gli autori hanno fatto sui pazienti prove di cutireazione con la blastomicetina non diluita, e prove intradermiche con blastomicetina diluita a $^1/_{10000}$ in sol. fisiologica. In 7 soggetti normali di controllo le prove con tali concentrazioni di antigene hanno avuto esito negativo; così anche in 46 soggetti ammalati di malattie non micosiche; solo in un caso di bubbone climatico l'esito della prova è stato positivo. Su 3 casi di granuloma coccidioide della cute complessivamente considerati l'esito è stato positivo in 2, molto lieve invece nel terzo. In un soggetto completamente guarito da un anno in seguito a terapia iodica della sua micosi, le prove cutanee con blastomicetina polivalente hanno dato risultato dubbio; risultato dubbio si è avuto anche quando si è saggiata la sensibilità cutanea del soggetto all' antigene monovalente, anzichè a quello polivalente.

Nella micosi brasiliana da *Paracoccidioides brasiliensis* le prove dell' allergia cutanea, sono state fatte da Da Fonseca ed Arêa Leão (1927); essi hanno iniettato nel derma di 2 loro pazienti il filtrato delle brodocolture del fungo ed hanno notato 3 tipi di reazione: 1) una reazione locale, eritemato-papulosa, dolente, che raggiunge il suo acme dopo 24 ore; 2) una reazione di focolaio denunciata da un aumento dei fatti infiammatori obbiettivamente rilevabili e da una accentuazione della sintomatologia soggettiva a livello della lesione; 3) una reazione generale con rialzo termico fino a 37°—37°3C. La reazione locale si è risolta completamente in 3—6 giorni. Circa la specificità della reazione ricordiamo che gli autori hanno avuto risultato negativo dallo stesso procedimento in un caso di sporotricosi, in un caso di ulcera fagedenica tropicale ed in 3 individui normali.

Basgal (1931) ha confermato questi reperti nei 4 casi di granuloma paracoccidioide da lui studiati: in tutti e 4 i pazienti infatti la prova intradermica col filtrato colturale ha dato una netta reazione locale; anzi in uno di essi si è avuta anche una reazione generale. Però anche in due casi di tubercolosi polmonare Basgal ha avuto esito positivo nella prova.

Nelle prove intradermiche fatte da Bertaccini (1934) nel caso citato con colture uccise sia del fungo specifico sia dello *Sporotrichum beurmanni* e del *Crypt. dermatitidis* l'esito è stato sempre praticamente negativo.

Rimangono così tracciati in questa revisione storica abbastanza estesa i caratteri, le manifestazioni, il tempo di comparsa etc. dello stato allergico cutaneo nell' ammalato di granuloma coccidioide e paracoccidioide, le modalità per rivelarlo, la natura degli allergeni specifici. Tutto concorda nel farci ritenere che nell' organismo infetto si stabiliscano frequentemente degli stati di sensibilizzazione assai spiccati e tutto ci induce anche ad annettere alle prove allergiche intracutanee un certo valore come sussidio diagnostico in queste forme morbose.

Un fatto che colpisce l'attenzione è rappresentato dalla dissociazione tra stati allergici, che in questi ammalati sembrano esser sempre assai spiccati, e modificazioni umorali, le quali invece vi mancherebbero quasi sempre. Questi fatti ci fanno pensare che nell' infezione coccidioidale, se un' immunità si stabilisce al seguito della malattia, questa sia di natura prevalentemente, se non esclusivamente, istogena e che invece i meccanismi umorali di difesa abbiano ben scarsa importanza nel decorso dell' infezione: essi tenderebbero anche a farci ammettere che i due fenomeni dell' allergia e dell' immunità siano tra di loro strettamente legati così da poter parlare, in questa come in altre malattie micosiche, di una „immunità allergica" deputata alla difesa dell' organismo. Di questa e delle sue diverse manifestazioni sarebbero espressioni tangibili quei diversi aspetti morfologici di reazione istogena sui quali ci siamo intrattenuti allo inizio del capitolo. Tale immunità allergica nell' infezione coccidioidale dev' essere però di lieve grado; ed infatti il decorso quasi sempre fatale, la notevole gravità della malattia e la sua pressochè costante progressione fatale fanno pensare che essa non esplichi contro l'infezione quella difesa valida ed efficace che altrimenti di essa potrebbe averragione.

Bertaccini ha fatto esperimenti di reinoculazione nelle cavie con il ceppo fungino isolato dal suo caso di granuloma paracoccidioide. Questo ceppo che nelle prove di inoculazione nell' animale da esperimento si era dimostrato solo lievemente patogeno, ha fornito nelle prove di reinoculazione dei segni indiscutibili del suo alto potere allergizzante: in cavie con lesioni in atto per un' infezione primaria, la reinoculazione in vicinanza di questa determinava un pronto arrossamento ed edema, rapida formazione di un nodulo che altrettanto rapidamente andava incontro a fusione con esito in una ulcera che guariva in un tempo relativamente breve di 2—4 settimane, mentre la lesione primaria vicina, a insorgenza e decorso notevolmente cronico rimaneva immodificata; si veniva a produrre cioè nel punto di reinoculazione un tipico fenomeno di Koch. Questa osservazione sperimentale conferma in linea di massima l'ipotesi da noi prospettata che i movimenti allergici ed i meccanismi strettamente istogeni di reazione e di difesa abbiano nella infezione coccidioidale un' importanza ben maggiore delle reazioni umorali, il che è anche in conformità con quanto si osserva per quasi tutto l'eterogeneo gruppo delle affezioni da miceti.

Bibliografia

Sporotricosi

Benedek T., Derm. Woch., **83**, 1695—1733—1770—1803—1924, (1926). — Benham R. W. e Kesten B., Jour. Inf. Dis., **50**, 437, (1932). — Benedetti U., Fiorito G. e Nicotra A., Riforma medica, **43**, (2), (1927). — Beurmann L. de, Congrès de Lille, (1909); Bull. Mém. Soc. Med. Hôp. Paris, **26**, 393, (1909). — Beurmann L. de e Gougerot H., Ann. Derm. et Syph., IV, **7**, 837—914—993, (1906); ib. IV, **8**, 497—603—655, (1907); Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, **24**, 591—596, (1907); Ann. Derm. et Syph., IV, **10**, 81, (1909); Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp., Paris, (25—26), 141, (1909); Parigi, Masson,

165 pp., (1909); Parigi, F. Alcan, 825 pp., (1912). — Beurmann L. de, Gougerot H. e Vaucher, Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, III, **25**, 800, (1908); C. R. Soc. Biol., **66** 597, (1909). — Beurmann L. de, Gougerot H. e Verdun, Congrès de Lille, (1909). — Beurmann L. de, Ramond L., Gougerot H. e Vaucher, Gazette des Hôpitaux, 955, (1908). — Beurmann, L. de, Ravaut, Gougerot H. e Verdun, Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, (34), 541, (1909). — Bloch B., Mediz. Gesell., Basel, 6 maggio 1909; Beih. Med. Klin., **5**, 179, (1909). — Caussade, Gazette des Hôpitaux, 920, (1908). —Chopin, Thèse Méd. de Paris, (1910). — Costa S., C. R. Soc. Biol., **68**, 95, (1911). — Fiorito G. e Benedetti R., Ann. Med. Nav. Colon., **30**, 211, (1924). — Fontoynont M. e Carougeau J., Bull. Soc. Path. Exot., **15**, 444, (1922). — Gougerot H., Arch. Méd. Expér. Anat. Pathol., **24**, 738, 1912; Handb. Path. Mikroor. (Kolle u. Wassermann), **5**, 211, (1913). — Jessner, M., Klin. Woch., **1**, 2428, (1922); Arch. Derm. u. Syph., **144**, 138, (1923). — Kesten B. e Martenstein H., Arch. Derm. a. Syph., **20**, 441, (1929). — Lawless T. K., Arch. Derm. a. Syph., **22**, 381, (1930). — Landouzy L., Presse méd., (89), 985, (1909). — Lebar e Saint-Girons, Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, (1909). — Mantarro, Bianchi, Pavia, 725 pp., (1933), (rec. Giorn. It. Derm. Sif., **74**, 1702, 1933). — Milhit, Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, (1908). — Moore J. J. e Davis J. D., Jour. Inf. Dis., **23**, 252, (1918). — Pautrier e Lutembacher, C. R. Soc. Biol., **67**, 24, (1909); Bull. Soc. Franç. Derm. Syph., (7), 254, (1909); Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 210, (1910). — Pidone M. e Fiorito G., Gazz. Intern. Med.-Chir. Ig. etc., (1922). — Rothe, Deutsch. Med. Wochs., (1), (1910). — Ruchard, Rubens, Duval e Bodolec, Gazette des Hôpitaux, (91), 1147, (1909). — Sartory A., Sartory R., Meyer J. e Meyer M., Ann. Inst. Pasteur, **55**, (2), 182, (1935). — Sicard e Gougerot H., Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, (1908). — Spillmann L. e Jannin L., Bull. Soc. Franç. Derm. Syph., **24**, 224, (1913). — Stancanelli, Giorn. Intern. Sc. Med., **21**, 933, (1909); Giorn. It. Derm. Sif., **66**, (5), 1382, (1925). — Vignolo-Lutati C., Giorn. It. Mal. Ven. Pelle, **52**, 23, (1911). — Widal F. e Abrami P., Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, **25**, 947, (1908). — Widal, F., Abrami P., Joltrain E., Brissaud Et. e Weill A., Ann. Inst. Pasteur, **24**, 1, (1910). — Widal F. e Joltrain E., Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, (36), 647, (1908).

Aspergillosi e penicillosi

Bodin E. e Gautier L., Ann. Inst. Pasteur, **20**, 209, (1906). — Bodin E. e Lenormand C., Ann. Inst. Pasteur, **26**, 371, (1912). — Carbone D. e Canonici O., Boll. Sez. It. Soc. Intern. Microbiol., **5**, 20, (1933). — Cartia B., Giorn. It. Derm. Sif., **71**, 638—1016, (1930). — Cascio Rocca G., Rinascenza medica, **6**, 59, (1929). — Cavallucci U., Giorn. It. Derm. Sif., **71**, 1673, (1930). — Ceni C. e Besta C., Centrbl. f. allgm. Path. u. path. Anat., **13**, 930, (1902); Ziegler's Beitr. z. path. Anat. u. z. allgm. Path., **37**, 578, (1905). — Ciarrocchi L., Giorn. It. Derm. Sif., **76**, (6), 1409, (1935). — Corpaci A., Boll. Ist. Sier. Mil., **4**, 295, (1925). — Galli G., Boll. Mem. Soc. Piem. Chir., **1**, (11), (1931). — Gauthier L., Tesi pel Dottorato in Scienze, Parigi (1907). — Giordano M., Ann. Med. Nav. Colon., **24**, 567, (1919). — Gonzartchik-Glarner V., C. R. Soc. Biol., **108**, 374, (1931). — Henrici A. T., J. Wiley, N. York (1930), 277 pp. — Hilgerman M., Arch. Derm. u. Syph., **171**, 593, (1935). — Kotliar E., Ann. Inst. Pasteur, **8**, 479, (1894). — Lapham M. E., Jour. Am. Med. Assoc., **87**, 1031, (1926). — Leszczyński R. v. e Epler R., Derm. Wochs., **82**, 181, (1926). — Lucet, A., Bull. Soc. Centr. Méd. Vétér., **48**, 387, (1894); ib., **50**, 575, (1896). — Macaigne M. e Nicaud P., Presse méd., (26), 403, (1926); Soc. Anatomique Paris, 3 marzo (1927); Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, **43**, 1103, (1927); ib., **43**, 1109, (1927). — Macé Th. Ch., Arch. Parasitol., **7**, 313, (1903). — Montoya y Florez J. B., Tesi Fac. Med. Parigi, **25**, 146 pp., (1898). — Nicaud P., Presse méd., (97), 1523, (1926); ib., **35**, (98), 1489, (1927); Paris médical, (22), 531, (1929). — Niethe N., Arch. Derm. u. Syph., **152**, (2), 368, (1926). — Omodei Zorini A., Cappelli, Bologna (1928), 50 pp. — Obici A., Beitr. path. Anat. allg. Physiol. (Ziegler), **23**, 197, (1898). — Otto M., Zeitschr. klin. Med., **51**, 322, (1906). — Persons E. L. e Martin D. S., Jour. Clin. Invest., **15**, 429, (1936). — Pettinari V., Boll. Ist. Sier. Mil., **6**, 29—115, (1927). — Petzetakis M. e Papadopoulo J., C. R. Soc. Biol., **98**, 1391, (1928); ib., **99**, 277, (1928); ib., **99**, 1857, (1928); ib. **99**, 1897, (1928). — Rénon L., C. R. Soc. Biol., 20 luglio (1895); Masson. Parigi (1897), 301 pp. — Ribbert H., Cohen.

Bonn (1887). — Robinson G. H. e Grauer R. C., Arch. Derm. a. Syph., **32**, 787, (1935). — Roger H., C. R. Soc. Biol., 161, (1909). — Sion V. e Alexandrescu N., C. R. Soc. Biol., **64**, 288, (1908). — Tarchini P., XXVIII° Riun, Soc. It. Derm. Sifil., Ottobre (1933); Giorn. It. Derm. Sif., **75**, 765, (1934). — Venturelli G., Boll. Ist. Sier. Mil., **3**, 35, (1923). — Weil Emile P. e Chevallier P., Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, **43**, 1359, (1927). — Weil Emile P., Chevallier P. e Flandrin P., Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, **43**, 1425, (1927). — Weil Emile P., Chevallier P., Gregoire R. e Flandrin P., Le Sang, **1**, 509, (1928). — Weil Emile P., Gregoire R. e Flandrin P., Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, **254**, (1925); ib., **51**, 713, (1927). — Zironi, A., Ann. Ig. Sperim., **25**, (1—2), (1915).

Acremoniosi e cefalosporiosi

Artom M., Il Dermosifilografo, (V), (1933). — Benedek T., Arch. Derm. u. Syph., **154**, 96, (1928). — Besta B. e Panà C., Ann. Ist. C. Forlanini, (1—2), 50, (1940). — Cabrini C. e Redaelli P., Boll. Soc. Med.-Chir. Pavia, N. S. **7**, (5), (1929). — Franchi F., Il Dermosifilografo, **12**, 301, (1937). — Gougerot H., Bournier e Duché J., Bull. Soc. Franç. Derm. Syph., **3**, 417, (1933). — Henrici A. T., J. Wiley, N. York (1930), 277 pp. — Lehner E., Arch. Derm. u. Syph., **166**, 399, (1932). — Potron e Noisette, Rev. Méd. de l'Est, **43**, 132, (1911). — Tarchini, P., XXVIII° Riun. Soc. It. Derm. Sif., ottobre (1933); Giorn. It. Derm. Sif., **75**, (1), 765, (1934).

Monosporosi

Pepere A., Lo sperimentale, **67**, 213, (1913); ib., **68**, 531, (1914). — Radaeli F., Lo sperimentale, **65**, 383, (1911); Giorn. It. Mal. Ven. Pelle, **52**, 109, (1911). — Tarozzi G., Atti Riun. Soc. It. Patol., **8**, 217, (1913). — Yazbek A. K., Tesi in med. chirurg., S. Paulo (1920), 160 pp.

Mucormicosi

Dessy G. e Cellina M., Boll. Ist. Sier. Mil., **14**, 861, (1935). — Lucet A. e Costantin J., Rev. Gén. Bot., **12**, 81, (1900). — Ziegenhorn O., Arch. Exper. Path. Pharm., **21**, 249, (1886). — Vuillemin, Le François, Parigi 1931, 215 pp.

Emisporosi

D'Agata G., Policlinico, **25—100**, 1—8, (1918). — Gougerot H. e Caraven, Rev. Chir., **40**, 896, (1909); Rev. Chir., **41**, 66, (1910); C. R. Soc. Biol., **26**, (1909). — Porcelli R., XVIII° Riun. Soc. It. Derm. Sif., 628, (1921); Giorn. It. Mal. Ven. Pelle, **63**, (2), 698), (1922); Pathologica, (330), (1922). — Redaelli P. e Ciferri R., Atti Ist. Bot. Univers. Pavia, (serie IV), **5**, 145, (1934). — Sartory A., C. R. Soc. Biol., 111 febbraio (1921). — Tarantelli E., Riforma medica, **43**, (47), (1—10), (1927).

Granuloma coccidioide e paracoccidioide

Basgal W., Doctorate thesis in medicine. Rio de Janeiro, 146 pp., (1931). — Beck M. D., Traum J. e Harrington E. S., Jour. Amer. Veter. Med. Assoc., N. S., **31**, 4, 490, (1931). — Bertaccini G., Giorn. It. Derm. Sif., **75**, 783, (1934). — Carson G. R. e Cummins, W. T., Jour. Amer. Med. Assoc., **61**, 191, (1931). — Castellani A. e Jacono I., Jour. Trop. Med. Hyg., **36**, 297, (1933). — Chipman E. D. e Templeton H. J., Arch. Derm. a. Syph., **21**, 259, (1930). — Cooke J. V., Arch. Intern. Med., **15**, 479, (1915). — Cummins W. T. e Sanders J., Jour. Med. Res., **35**, (N. S. **30**), 243, (1916). — Davis D. J., Arch. Derm. a. Syph., **9**, 577, (1924). — Fonseca O. da, Rev. Med.-Cirurg. do Brasil, **42**, (9—10), (1934). — Fonseca O .da e Arêa Leão A. E., Sciencia medica, **5**, (12), (1927); C. R. Soc. Biol., **97**, 1776, (1927); ib., **97**, 1796, (1927). — Giltner L. T., Jour. Agr. Res., **14**, 533, (1918). — Hirsch E. F. e Benson H., Jour. Inf. Dis., **40**, 629, (1927). — Hirsch E. F. e D'Andrea D., Jour. Inf. Dis., **40**, 634, (1927); ib., **40**, 638, (1927); Jour. Immunol., **18**, 121, (1930). — Jacobson H. P., Arch. Derm. a. Syph., **18**, 562, (1928); ib., **21**, 790, (1930).

L'impostazione dello studio di alcuni funghi parassiti e patogeni dell'uomo (A proposito di una pubblicazione su *Histoplasma*)

di

R. Ciferri e P. Redaelli

(*Dall' Istituto Botanico, Facoltà di Agraria, R. Università di Firenze e dall' Istituto di Anatomia Patologica, R. Università di Pavia*)

(3.I.1940.)

In una prima contribuzione allo studio sull' *Histoplasma capsulatum* Darling (agente della istoplasmosi umana), Howell (1939) ha studiato la morfologia e lo sviluppo di questo fungo nei ceppi di De Monbreun (per l'*H. capsulatum*) e di Hansmann (per il cosidetto *H. pyriformis* Moore), in una comparazione con dei fungilli saprofiti od emiparassiti di piante: *Sepedonium chrysospermum, S. xylogenum, Stephanoma tetracoccum, Mycogene perniciosa* e *Chlamydomyces palmarum.*

Il dettagliato esame morfologico di queste specie, di cui l'Autore riporta una eccellente iconografia, lo induce ad ammettere una certa analogia con le specie in comparazione, particolarmente con *Sepedonium.* Howell giunge, insomma, alle stesse conclusioni cui, qualche anno fa, erano giunti Hansmann e Schenken (1934) ma come loro è obbligato alle stesse difficoltà: *Histoplasma* produce, nella fase parassita-patogena (nell' uomo e negli animali recettivi) dei corpi lievitiformi che non sono prodotti nè da *Sepedonium* nè dagli altri funghi studiati. A questa molto fondamentale difficoltà, l'Autore aggiunge l'assenza, in *Histoplasma,* di fialospore durante la fase saprofitica di vita, in confronto a quanto mostrano i *Sependonium.*

Dopo ciò i presunti rapporti tra *Histoplasma* e *Sepedonium* divengono cosí problematici e le analogie cosí vaghe da rendere inutile una più profonda discussione dei fatti morfologici osservati da Howell e dagli altri studiosi che lo precedettero su questa via, noi inclusi [1]). Si potrebbe aggiungere che non meno profonde e fondamentali sono le differenze colturali, di cui Howell non si poteva dar conto avendo studiato solo delle colture di trapianto nei laboratori; è cosí che non vi ha potuto aggiungere anche il particolare dimorfismo colturale di *Histoplasma* e l'interconvertibilità tra le due forme estreme: quella ifica e quella lievitiforme.

* * *

Ma ciò che è doveroso mettere in rilievo è l'errore di metodo nello studio di *Histoplasma* come dei funghi patogeni assoluti od obbligati che si „animalizzano", nei quali cioè le forme biologicamente più attive e morfologicamente più importanti perchè spesso più evolute, si hanno „in vivo" e non „in vitro" (*Histoplasma* e, più ancora *Coccidioides* e *Paracoccidioides*).

---

[1]) A giudicare dalle citazioni bibliografiche, sembra che Howell abbia conosciuto solo il nostro ultimo lavoro su *Histoplasma* (Arch. Ital. Med. Sperim., **1**, (1), 1—20, 1937), non, ad esempio il primo e più fondamentale (Atti Istit. Bot. di Pavia, IV, **6**, 247, 1935).

Si è già a lungo insistito su questo concetto che ci sembrava pacificamente accettabile: che i funghi patogeni debbono essere studiati anche (o sopratutto, in certi determinati casi) nelle fasi di parassiti-patogeni. Chi studiasse una coltura di *Coccidioides immitis* ignorando il suo comportamento nei tessuti umani e di animali recettivi, concluderebbe situando il micete tra i Fungi Imperfecti, con delle vaghe, late affinità con gli Aleuriosporei. Ma che significato avrebbero queste conclusioni?

Se ancora qualche anno fa la micologia medica era in mano quasi esclusivamente di medici, i quali non raramente ne vedevano le classificazioni sotto l'angolo medico d'osservazione, lo studio di tali funghi da parte di micologi puri, che ignorino il comportamento degli stessi funghi patogeni nel vivente, è altrettante unilaterale. Solo la costante collaborazione del botanico con il medico e particolarmente con l'istopatologo, ci pare che, guardando il problema sotto le due visuali, possa portare a risultati completi e conclusivi.

Zusammenfassung

Eine kurze Prüfung einer neuerschienenen Veröffentlichung über *Histoplasma*, welche trotz der schönen Beobachtungen, keine weiteren Vorschritt den vorgangenen Kenntnissen liefert, gibt die Veranlassung zu bemerken, dass die für den Menschen hoch spezialisierten Pilze, welche „in vivo" ihre grössten Tätigkeiten besitzen, müssen auch auf die lebenden Geweben empfänglicher Tiere untersucht werden, sonst wird die Beobachtung bei der kulturellen saprophytischen Phase den systematisch weniger bedeutenden Formen begrenzt.

Summary

A recent paper on *Histoplasma* affinities with the Genera *Sepedonium* and others is briefly examined. The outstanding objections is the unilateral point of view in systematic study of highly parasitic, pathogenic Fungi, as observed *only* during the saprophytic stage (in culture media). The sterility of this method of study is clearly demonstrated, e.g., by comparative observations of the morphology of *Coccidioides* „in vitro" and „in vivo".

Bibliografia

Ciferri R. e Redaelli P., Atti Istit. Bot. Lab. Critt., Univ. Pavia, IV, **6**, 247—309, figg., 1935. — Howell Jr. A., Mycologia, **31**, 191—216, figg., 1939. — Redaelli P. e Ciferri R., Arch. Ital. Med. Sperim., **1**, (1), 1—20, 1937.

A proposito del riferimento di *Emericella variecolor* Berk. et Br. ad *Aspergillus* effettuato da Thom e Raper

di

R. Ciferri

(*Dall'Istituto Botanico della Facoltà Agraria e Forestale, R. Università di Firenze*)

Con la tavola XIV

(26.IV.1941.)

Tre anni fa pubblicammo (Ciferri 1938, 1938*a*) uno studio intorno a due ceppi di *Emericella variecolor* Berk. et Br. (*Inzengaea erythrospora* Borzí) isolati da olio di olive, riesaminando la posizione sistematica del fungo sulla base delle culture effettuate per la prima volta dalla descrizione di Berkeley e Broome del 1857, e di quella, assai più completa, di Borzí del 1885.

In base anche alla revisione della letteratura sul fungo, noi, includendo il fungo nelle Eurotiaceae, ne mantenemmo separata la posizione generica in *Emericella*, pur ammettendo come forma conidica quella di *Aspergillus* e non quella di *Coremium* (*C. Borzianum*) assegnatagli da Saccardo sui dati di Borzí.

Su una cultura inviatagli da Verona (e quindi una delle due culture, identiche tra di loro, da noi studiate) Thom e Raper (1939) hanno puramente e semplicemente riferito *Emericella variecolor* ad *Aspergillus* come *A. variecolor* (Berk. et Br.) Thom et Raper.

Di questa specie Thom e Raper danno una descrizione che non aggiunge nulla a quanto era precedentemente noto, e, sulle basi di quanto noi stessi avevamo scritto, ne ritracciano la storia, aggiungendo i dati di uno studio di Vuillemin del 1927 (non riportato nella bibliografia) il quale avrebbe riportato *Aspergillus nidulans* ad *Emericella* [1]) e riferendo inoltre, come sinonimo di *Emericella variecolor*, *Emericella medias* (probabilmente *media*) di Chowdury e Mathur (1938), combinazione pubblicata mentre il nostro studio veniva dato alla luce.

Relativamente al nostro studio, Thom e Raper si esprimono in questo modo (pag. 666): „Ciferri has recently completed a study of *Emericella variecolor* embracing cultural investigations together with a review of the literature of the genus. He did not recognize the close relationship of this fungus to *Aspergillus nidulans*, and was apparently umind of the likeness of their conidial structures and the essential similarity of their perithecia and ascospores".

Posta la questione in questi termini, sembrerebbe che noi avessimo, puramente e semplicemente, dimenticata l'esistenza dell'*Aspergillus nidulans* e che, dopo aver discusso a fondo per una pagina i rapporti tra la forma conidica di *Emericella* e il genere *Aspergillus*, e dopo di aver riportato come sinonimo di questa specie l'*Aspergillus stellatus* Curzi, lo avessimo trascurato per lasciare inalterata la nomenclatura del fungo quale *Emericella variecolor*.

Il problema dev'essere impostato in tutt'altro modo. Si è universalmente e costantemente ritenuto dai micologi di tutti i tempi (e, indirettamente lo sanciscono le Regole

[1]) Nè in sinonimia di *Aspergillus nidulans*, nè in sinonimia ad altre specie apparisce una combinazione *Emericella nidulans* creata da Vuillemin; mancando della necessaria citazione bibliografica non ci è possibile controllare l'asserzione di Thom e Raper.

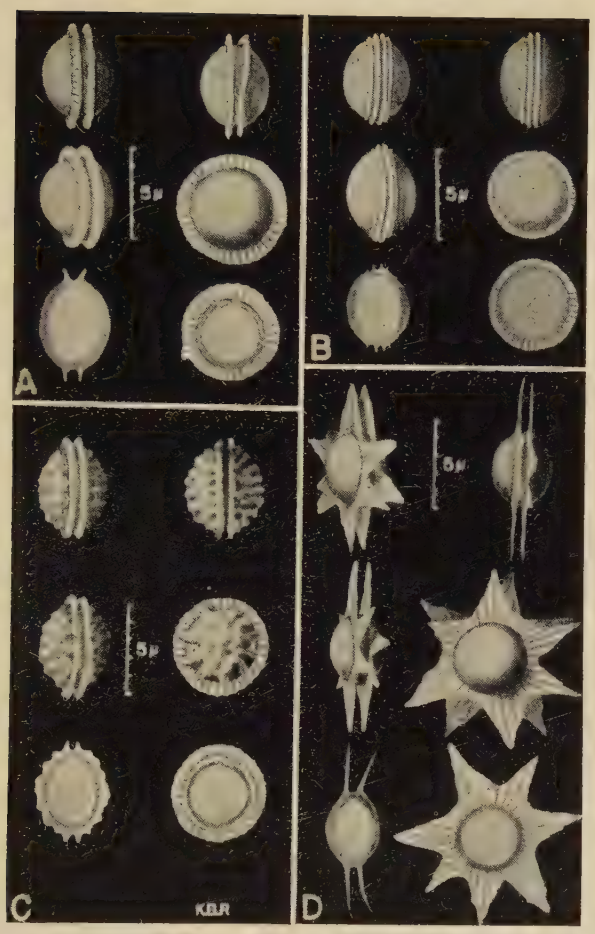


Fig. 1. Rappresentazione semischematica delle figure delle ascospore di specie del gruppo *Aspergillus*: in A) le ascopore di *A. nidulans*; in B) le ascospore di *A. quadrilineatus*; in C) le ascospore di *A. rugulosus*; in D) le ascospore di *Emericella variecolor* (riprodotta da Thom e Raper, 1939).

Internazionali di Nomenclatura Botanica per la micologia) che nell'assegnare ad un fungo la posizione sistematica che gli compete (e conseguentemente, nell'assegnargli la coretta nomenclatura) sia da dare la massima importanza ai caratteri tratti dalle spore vere (ascospore e basidiospore), in quanto la sistematica basata sui conidi e su qualunque altra forma di tallospora è puramente artificiale, come tutta artificiale è la classificazione dei Deuteromiceti, e, in particolare, degli Ifali (Moniliacee); per usare la terminologia impiegata dai micologi americani, i generi dei Funghi Imperfetti sono, in realtà, delle „forme-generi". Per conseguenza, noi abbiamo dato il massimo valore alle caratteristiche inerenti alla fruttificazione ascofora ed ai suoi organi, assegnando solo un valore sussidiario alla forma conidica, cioè imperfetta. THOM e RAPER invece hanno seguito il criterio esattamente opposto, dando il massimo valore alla forma conidica per l'assegnazione del genere, e subordinatamente ai caratteri del peritecio per riferire l'*Emericella variecolor* al „gruppo" (tassonomicamente non meglio definito) dell'*Aspergillus nidulans*.

THOM e RAPER giustificano questo insolito punto di vista sistematico (e nomenclatoriale) molto sbrigativamente in questo modo (pag. 666—667): „It is not possible to separate the perithecium of this fungus (*Emericella variecolor*) from that of the other species in the *A. nidulans* of a genus with the yellow perithecium of the great *A. glaucus* series of species which are widely known. Consistent with the policy of keeping the Aspergilli in one group, both *Emericella* and *Inzengaea* are dropped for purposes of this discussion".

A parte questa loro „regola" di riunire le forme-generi in relazione alle caratteristiche della fruttificazione conidica quando se ne conosce la forma ascofora, sta di fatto che, discutendo la posizione sistematica di *Emericella variecolor*, THOM e RAPER prendono in considerazione il tipo di peritecio prodotto, ma non dicono una parola sulla morfologia delle ascospore. Nella figura 4 (pag. 661) i due Autori, ciò nonostante, figurano le ascospore di *Emericella variecolor* come distintamente *stellate* (anche se nella figura tali ascospore sono raffigurate con un criterio più artistico che vicino al vero), quando le figure delle ascospore di altre tre specie del gruppo *Aspergillus nidulans* (*A. nidulans*, *A. quadrilineatus* ed *A. rugulosus*) *non sono mai stellate, ma semplicemente annulato-solcate all'equatore*, a somiglianza di un pianeta Saturno pluriannulato.

Se un cosí maiuscolo carattere, quale quello dell'ornamentazione delle ascospore in rapporto alla scultura dell'episporio (che assume forme tanto altamente specializzate morfologicamente) non deve essere preso in considerazione nei riguardi della sistematica di un fungo, e debba essere sacrificato a quello dell'identità della forma conidica, lasciamo giudicare a qualsiasi micologo.

Riassunto:

Si critica la combinazione *Aspergillus variecolor* creata da THOM e RAPER per l'*Emericella variecolor* sulla base dell'identità della forma conidica (*Aspergillus*), senza tenere in nessun conto la notevole diversità di morfologia delle ascospore di *E. variecolor* rispetto a quelle di *Aspergillus nidulans*, nel quale gruppo THOM e RAPER vorrebbero porre *E. variecolor*.

Zusammenfassung:

Man kritisiert die Kombination des *Aspergillus variecolor*, die von THOM und RAPER durch *Emericella variecolor* auf Basis der Identität der konidischen Form (*Aspergillus*) geschaffen wurde, ohne jegliche Berücksichtigung der bemerkenswerten Verschiedenheit der Morphologie zwischen den Askosporen des *E. variecolor* und denen des *Aspergillus nidulans* (in die letzte Gruppe wollen THOM und RAPER den *E. variecolor* einreihen).

Sumario:

La combinación *Aspergillus variecolor*, creada por Thom y Raper por *Emericella variecolor* en base a la identidad de la forma conidica (*Aspergillus*), sin tener en cuenta la notable diferencia entre la morfologia de las ascosporas de *E. variecolor* frente aquellas de *Aspergillus nidulans* (en el cual grupo los cienciados americanos quieren situar *E. variecolor*) está considerata como criticable.

Summary:

The new combination *Aspergillus variecolor* for *Emericella variecolor*, made by Thom and Raper, on the base of identity of the conidic form, and without taking in consideration the different morphology of the ascospores of *E. variecolor* in comparison with those of *Aspergillus nidulans* (a group including also *E. variecolor*, according the above quoted students) is criticized.

Ciferri, R., Nuovo Giorn. Bot. Ital., N.S., **45**, CLIX—CLXXIII, — (1938). — Ciferri, R., Mycopathol., **1**, 305—307 (1938*a*). — Thom, C. and K. B. Raper, Mycol., **31**, 653—669, fig. 1—6 (*Emericella* 663—667) (1939). — Chowdhury H. P. and Mathur R. S. ,Ann. Mycol., **36**, 61—63 (1938).

Posizione sistematica ed affinità dell'*Aegerita Webberi*

di

R. Ciferri e P. Redaelli

(*Dall'Istituto Botanico della Facoltà Agraria, R. Università di Firenze e dall'Istituto di Anatomia Patologica, R. Università di Pavia*)

(5.V.1941.)

La storia dell'indeterminato „brown mealy-wing fungus" di Webber, più tardi chiamato *Aegerita Webberi* da Fawcett, fu già tracciata dal Petch, che ristudiò il fungo su materiali americani, asiatici ed australiani, e le nostre osservazioni (su materiale raccolto nella Florida, parassitante l'*Aleydrodes citri* sull'arancio) non potrebbero aggiungere nulla a ciò che si sa. Solo riassumiamo qui i successivi stadi di sviluppo del fungo, quali appaiono dalle sezioni e dalla diretta osservazione di materiali in diverso stadio di sviluppo. Da un micelio bianco, diffuso, scarsamente settato, di piccolo calibro, si ergono dei ramuli (uno o pochi) lunghi da 10 a 50 μ, di 4—6 μ di diametro, eretti, settati, ma non torulosi, benchè talvolta presentanti dei lievi strozzamenti in corrispondenza dei setti stessi. Questi generano una cellula irregolarmente allungata (irregolarmente ovoidea, ellittica o piriforme), da cui si originano una serie di catenelle di cellule, che ben presto la nascondono completamente; esse si formano in tal maniera che le più vecchie sono quelle apicali. Le catenelle si mostrano ben presto ramificate irregolarmente, e l'insieme, di regola, si ritorce più volte su se stesso sino a formare un nodulo molle, non sclerozioideo, ch'è lo sporodochio. Nello stesso tempo, una o più cellule delle catenelle generano, di solito lateralmente, una cellula figlia e quindi una serie di esse generalmente molto più strette ed allungate delle cellule delle catenelle; la differenziazione di queste nuove cellule è maggiore per quelle apicali che per quelle basali, abbastanza simili alla cellula madre. Tale serie di cellule rimane più o meno eretta, ed in ogni modo non si ricurva nè si agglomera colle catenelle monilioidee; non siamo però riusciti a sorprendere esattamente, per mezzo dello studio in serie degli sporodochi, le modalità di questa differenziazione. Questi elementi, più che dei peli o delle setole, per il numero dei setti e per la loro relativa flessibilità, hanno l'aspetto d'ife miceliche a parete ingrossata. A completa maturità lo sporodochio, la cui consistenza è plectenchimatica, non parenchimatica, può avere gli strati più superficiali in parte fusi tra essi, per un incipiente processo di gelatinizzazione delle ife, d'altronde non costante e mai sviluppato. Le due, tre o quattro ife erette emergono sempre dallo sporodochio.

La posizione sistematica di questo fungo, accettata, apparentemente da tutti i micologi, può essere oggetto di qualche dubbio. E' ben vero che le caratteristiche del genere *Aegerita* Pers. hanno mutato più volte, coll'aggiungersi di nuove (e spesso molto mal conosciute) specie, e la sua sistemazione definitiva, quale si ebbe con Saccardo e quale fu quindi accettata da Lindau, da Ferraris, ecc., ne ha fatto un genere molto eterogeneo. Cosí fu che il Saccardo stesso sentí la necessità di dividerlo in tre sottogeneri: 1) *Euaegerita*, in cui le ife funzionanti da conidiofori (ammesso che le cellule che sono legate in catenelle sieno conidi) sono differenziate dalle ife miceliari; 2) *Aegeritella*, in

cui i conidiofori non sono differenziati; 3) *Dermosporium*, in cui uno strato di „conidi" ricopre lo sporodochio. La torulosità dei conidiofori non venne presa in considerazione da quell'autore, che pure trasportava nel genere *Aegerita* il *Crocysporium torulosum* Bonorden, che però, dalle figure di quest'ultimo, parrebbe avere poche simiglianze con *l'Aegerita Webberi*.

Sarebbe, in ogni modo, molto azzardato poter dare un giudizio senza la studio degli esemplari tipo, dove sia possibile, e senza compulsare i lavori originali dei vecchi micologi. A ciò che pare, però, l'*Aegerita Webberi* non quadra molto bene in seno a questo genere, se non altro per la costante presenza delle due o quattro ife erette, quasi setolose, che non sono state segnalate nè nelle caratteristiche del genere, nè nelle specie meglio note di esso. Cosicchè, in attesa che si faccia uno studio critico del genere in parola, ci pare opportuno, provvisoriamente, isolare l'*Aegerita Webberi* in un quarto sottogenere: *Chaethaegerita*, nob., n. subg. [1]).

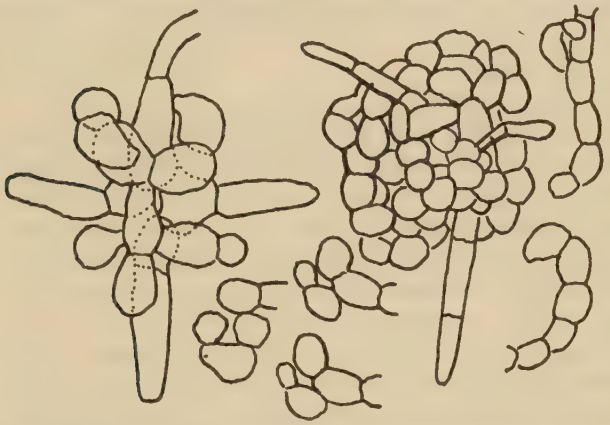


Fig. 0. Ife miceliche, clamidospore, setole e stromi di *Aegerita Webberi* Fawc. (da T. Petch, tav. I, A. fig. 1, 2 e 6, schematica, 1926).

Nel loro aspetto più tipico gli stromi non sono sclerozioidei, ma può essere presente, più o meno marcato, un indurimento dello strato esterno che assume una consistenza ed una struttura pseudoparenchimatica o prosenchimatica, ciò ch'era stato già notato da Petch soprattutto per gli esemplari zeylanici. D'altro canto, le catene di cellule (che sono delle tallospore, la definizione di „conidi" essendo quella lata e generica ammessa da Saccardo e dalla sua scuola) non si scindono mai a maturità negli elementi, e solo previo rammollimento e rigonfiamento (e con molta difficoltà) se ne separano dei frammenti sempre catenulati, monilioidei, come nelle ordinarie forme scleroziali non perfettamente mature.

Per il suo abito di parassita stretto di insetti, per i suoi stromi (sporodochi), per la loro struttura tallosporica, e per l'impossibilità di ottenere delle culture (e forse anche solo di farli germinare in laboratorio), le analogie biologiche con le Madurellaceae (cfr., ad esempio, quando è noto per il genere *Rubromadurella*; Ciferri e Redaelli 1941) sono evidenti. Sarebbe azzardato, invece, dedurne qualcosa circa possibili analogie sistematiche, ancorchè Fawcett ammise dei possibili rapporti con le Hypochnaceae, alle quali, secondo la nostra opinione, si riferirebbero almeno alcune delle Madurellaceae. Ma, allo stato attuale delle nostre conoscenze, è più prudente lasciare in sospeso il problema della posizione sistematica dell'*Aegerita Webberi*.

Sommario:

Un breve esame dell'*Aegerita Webberi*, parassita di Coccidi nelle regioni tropicali, permette di ascrivere il fungo al sottogenere *Chaetaegerita* nob., n. subgen. I possibili rapporti con le Madurellaceae parassite dell'uomo sono stati ammessi.

[1]) *Chaetaegerita* nob., n. subgen. „Sporodochia setulosa, non glabra."

Zusammenfassung:

Eine kurze Prüfung der *Aegerita Webberi*, Coccidienparasit in tropischen Gegenden, gestattet es, den Pilz in das Unterreich der *Chaetaegerita* nob., n. subg. einzureihen. Ferner wurden die möglichen Beziehungen mit den parasitären Madurellaceae des Menschen gestreift.

Summary:

Aegerita Webberi, the „brown mealy-wing fungus", parasitic on scale insects in tropical regions, is adscribed to the new subgenus *Chaetaegerita* nob. The hypothetic affinity with Madurellaceae, stromatic sterile fungi parasitic on man, are sketched.

Sumario:

Aegerita Webberi, paràsita de Còccidos en los trópicos, debe ser incluido el nuevo subgenero *Chaetaegerita* nob. Es posible que este hongo tenga algunas afinidades con las Madureláceas parasitas del hombre.

Ciferri, R. e Redaelli, P. Mycopathol., **3**, (3), (1941). — Fawcett, H. S. University, State of Florida. Special Studies, N. 1 (1908); Science, N.S., **31**, 912—913 (1910); Mycologia, **2**, pag. 164—168 (1910). — Petch, T. Trans. Brit. Mycol. Soc., **11**, (1—2), 50—62, (1926). — Webber H. J. U. S., Dept. Agric., Div. of Veg. Physiol. and Pathol., Bull. N. 13, Washington, (1897).

Are fermentation tests and biochemical characteristics reliable in the differentiation of monilias?

by

Tibor Benedek
(*From the Laboratory for Mycological Research, Department of Dermatology, Northwestern University Medical School, Chicago, Ill.*)

(1.VII.1941.)

Introduction

Since Aldo Castellani's first publication (1904) (1) on a mycological method for identification of hydrocarbon compounds on one hand, and on the practicability of the fermentation test for identification of different species of yeasts and yeastlike organisms (2) on the other hand, mycologists have evidenced their interest in the latter subject by many investigations.

In spite of all this the question is still open — are biochemical characters of yeasts and yeastlike organisms permanent and fermentation tests reliable for their identification?

According to their conclusions on this subject these authors can be placed in three groups: One group insists on the permanence of the biochemical characters and considers thus the fermentation test as a valuable and reliable method in the identification of yeast organisms [Fineman (3), Swartzwelder (4), Re (5)].

Others consider these biochemical characters inconstant because of the frequent loss of some characters or the gain of new ones which make the method absolutely unreliable for purposes of identification [Ashford (6), Benham (7), Stone and Garrod (8), Gioelli (9), Keiper (10)].

A third group takes an intermediate position declaring that the fermentation reactions though not absolutely reliable can be used as a valuable aid in separation of species, in connection with other mainly morphological characteristics as well as physiologic criteria. [Croft and Black (11), Hopkins and Hesseltine (13), Martin, Jones, Yao and Lee (12)].

Object and scope

My investigation was undertaken in the hope of bringing some definite light into this controversy. My further aim was to discover how different authors using the same methods could come to entirely opposite conclusions.

Material and method

For the present investigation cultures of Monilias from two different sources were used.

(1) I used six species of Monilias originally isolated by Castellani and left in stock at the American Type Culture Collection. These were: *M. krusei*, *M. pinoyi*, *M. tropicalis*, *M. pseudotropicalis*, *M. macedoniensis*, and *M. metalondinensis.*

(2) Monilias were freshly isolated in 198 cases from the oral cavity. Gums, tongue, tonsils were swabbed with sterile cotton applicators and streaked on Sabouraud's

glucose or maltose agar (Difco). In each case two tubes were prepared. One was put in the incubator at 37°C, and the other one was kept at room temperature about 20—22°C. After a few days the agar tubes were removed from the incubator, because in every case 37°C showed a definite inhibitory effect on yeast growth.

Following the advice of CASTELLANI who stressed the importance of the determination of the fermentation reaction as soon as possible after isolation, freshly isolated strains were used for this purpose.

Fourteen selected strains used in the primary experiment were kept in stock culture for fourteen months, when the fermentation reaction under identical conditions was carried out again for the sake of comparison.

The fermentation test was made in DURHAM fermentation tubes, using 1 % concentration of carbohydrate in meat infusion broth, pH = 6.5. The tubes were inoculated, after control of sterility, with one normal loop full of material, from a 24 hour culture growing on SABOURAUD's maltose agar. Parallel tubes were inoculated from a 24 hour culture of the same strain grown on GORODKOWA's medium. No difference was detectable in the end result of the fermentation whether the inoculum was taken from SABOURAUD's or GORODKOWA's media. Furthermore parallel series of DURHAM tubes were run at 37°C in the incubator and at room temperature. The temperature of the incubator showed again a definite inhibitory effect on the fermentation power of all strains. The final result was based on reading in test tubes at room temperature. The fermentation reaction ran 21 days with readings on the 7th, 14th and 21st days. The latter seemed to be the most favorable term for final reading because up to the fourteenth day considerable progress could be observed in slow fermenting strains. Later, however, an absorption or expulsion of gas took place consistently.

All the yeast organisms underwent a microscopical examination to rule out bacterial contamination.

The carbohydrates used in the fermentation tests were monosaccharides: levulose, galactose, glucose; disaccharides :saccharose, lactose, maltose; polysaccharides: dextrine, soluble starch, inulin [1]).

Experiments

At first I wanted to see whether the Monilias isolated by CASTELLANI several decades ago and kept in stock culture for many years in the American Type Culture Collection [2]), have kept permanently their biochemical characters. The importance of this experiment lay in the fact that references are constantly made in the literature to CASTELLANI's Monilias, they are used at many places for experiments, and those who insist on the permanence of the biochemical characters and on the reliability of the fermentation test for yeast organisms refer mainly, if not exclusively, to the above mentioned strains. Recently again two interesting papers were published on this subject. The writers came to entirely opposite conclusions, as can be seen in Table I (SWARTZWELDER, GIOELLI).

[1]) The carbohydrates were chemically pure from MERCK. All the media used were from Difco Laboratories.

[2]) I wish to thank the American Type Culture Collection for kindly supplying me with the Monilias mentioned.

TABLE I

Comparative records of the fermentation tests with nine carbohydrates according to (1) CASTELLANI, (2) BENEDEK, (3) SWARTZWELKER, (4) GIOELLI

Monilias	Levulose	Galatose	Glucose	Saccharose	Lactose	Maltose	Dextrine	Starch	Inolin
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
M. Krusei									
(1)	+	0	+	0	0	0	0	0	0
(2)	+	0	+	0	0	0	0	0	0
(3)	+	0	+	0	0	0	0	0	0
(4)	+	+	+	0	+	+	0	0	0
M. pinoyi									
(1)	+	0	+	0	0	+	0	0	0
(2)	+	0	+	0	0	+	0	0	0
(3)	+	0	+	0	0	+	0	0	0
(4)	+	0	+	0	+	+	0	0	0
M. tropicalis									
(1)	+	+	+	+	0	+	0	0	0
(2)	+	+	+	+	0	+	0	0	0
(3)	+	+	+	+	0	+	0	0	0
(4)	+	0	+	+	+	+	+	0	0
M. pseudotropicalis									
(1)	+	+	+	+	+	0	0	0	+
(2)	+	+	+	+	+	0	0	0	+
(3)	+	+	+	+	+	0	0	0	+
(4)	+	+	+	0	+	0	+	0	0
M. macedoniensis var.macedoniensoides									
(1)	+	+	+	+	0	0	0	0	+
(2)	+	+	+	+	0	0	0	0	+
(3)	+	+	+	+	0	0	0	0	+
(4)	+	+	+	+	+	+	0	0	+
M. metalondinensis									
(1)	+	+	+	0	0	+	0	0	0
(2)	+	+	+	0	0	+	0	0	0
(4)	+	+	+	0	0	+	0	0	0

Signs: + = gas formation; 0 = no gas formation.

Discussion

I based my reading of the fermentation test on series carried out at room temperature, 20°—22°C. Even though CASTELLANI (1) carried out his experiments at 35°—37°C, for reason of comparison with the freshly isolated strains of Monilias from the oral cavity I used room temperature. It was necessary on account of the inhibitory or retarding effect of the temperature at 37°C for many of the oral Monilias and in many different carbohydrates. The same inhibitory or retarding effect was seen in these Monilia strains on SABOURAUD's glucose or maltose media at the higher temperature.

SWARTZWELDER (4) used the same technical arrangement (DURHAM tubes, fermentation media, reading time) as I did except he had the tests run at 37°C degrees. His readings were the same as CASTELLANI's original record and as my own reading, concerning five of CASTELLANI's Monilias used by me: *M. krusei*, *M. macedoniensis*, *M. pinoyi*, *M. pseudotropicalis* and *M. tropicalis*. SWARTZWELDER used the same stock cultures as I did keeping them in culture for periods ranging from twenty to twenty-eight years. S. RE (5) found also that the fermentation reactions (fermentation with production of gas) of these fungi were the same as when isolated by CASTELLANI.

As Table I demonstrates, three records concerning the fermentative power of five Monilias of CASTELLANI are absolutely identical, despite the differences in temperature with all other factors equal.

The same table reveals also that GIOELLI (3) came to an entirely contradictory result with the same Monilias of CASTELLANI. This author used a 1% pepton water with 5% of the respective carbohydrates. The Monilias were carried on in subcultures on a medium prepared with plain agar (without pepton!) with 10% glucose. Otherwise the DURHAM arrangement was used for the fermentation test (a) at 35°C in the incubator, (b) with old culture grown on POLLACCI's medium at 35°C, (c) with tests run in direct sunshine in humid warmth at 35°C, and (d) finally in series kept at first in the icebox, then put in the incubator at 25° and at 45°C.

Whatever combination this author used he obtained with the Monilias of CASTELLANI, received from the Ross Institute in London, results different from the readings of CASTELLANI, SWARTZWELDER, BENEDEK.

GIOELLI found that the Monilias not only lost their fermentative power partially or as a whole, but they even acquired new biochemical characters they never had before.

This discrepancy in the results of GIOELLI can not be accounted for. It is all the more surprising because MARTIN, JONES, YAO and LEE (12) using at least two of CASTELLANI's Monilias (*M. pinoyi*, *M. krusei*) in their investigation found the fermentation reactions of them identical with CASTELLANI's original records.

It is known that lactose fermenting yeasts or yeastlike organisms are very rare. Among CASTELLANI's Monilias there is only one, the *M. pseudotropicalis*, possessing this rare property. GIOELLI found, however, lactose fermentation with *M. pseudotropicalis*, in *M. krusei*, *M. macedoniensis*, *M. pinoyi*, and *M. tropicalis* after the fifth day in incubator at 35°C. If he used, on the contrary, „old" cultures of the same Monilias cultivated on POLLACCI's medium none of the above Monilias fermented lactose at 35°C, not even *M. pseudotropicalis*.

Neither in the hands of SWARTZWELDER, of MARTIN, JONES, YAO and LEE, nor in my experiments did CASTELLANI's Monilias (except the lactose-fermenting *M. pseudotropicalis*) ferment lactose.

GIOELLI's report on lactose fermentation makes his investigations most questionable for the decision of the permanence of biochemical characters. This is all the more,

because of the source of the carbohydrates, their chemical purity as well as the microscopic control of the yeasts used are not mentioned at all.

TABLE II

Comparative records of the fermentation tests carried out with 14 Monilias isolated from the oral cavity (a) at once after isolations, (b) fourteen months later

No.	Monilia No.	Date of reading	Levulose 1	Galactose 2	Glucose 3	Saccharose 4	Lactose 5	Maltose 6	Dextrine 7	Starch 8	Inulin 9	Result
1	75	5/19/39	+	0	+	0	0	+	0	0	0	identical
		7/12/40	+	0	+	0	0	+	0	0	0	
2	3	5/19/39	+	+	+	+	0	+	+	0	0	loss 2
		7/12/40	+	(0)	+	(0)	0	+	+	0	(+)	gain 1
3	T56	5/19/39	0	0	0	+	0	0	0	0	0	gain 6
		7/12/40	(+)	(+)	(+)	+	0	(+)	(+)	(+)	0	
4	94	5/19/39	+	+	+	+	0	+	+	0	0	loss 2
		7/12/40	+	+	+	(0)	0	+	(0)	0	0	gain 0
5	5	5/19/39	+	0	+	0	0	+	+	0	0	loss 1
		7/12/40	+	0	+	0	0	+	(0)	0	0	gain 0
6	T37	5/19/39	+	0	+	0	0	+	0	0	0	identical
		7/12/40	+	0	+	0	0	+	0	0	0	
7	16	5/19/39	+	0	+	0	0	+	+	0	0	loss 0
		7/12/40	+	(+)	+	0	0	+	+	(+)	0	gain 2
8	29	5/19/39	+	0	+	0	0	+	0	0	0	identical
		7/12/40	+	0	+	0	0	+	0	0	0	
9	T58	5/19/39	+	0	+	0	0	+	0	0	0	identical
		7/12/40	+	0	+	0	0	+	0	0	0	
10	41	5/19/39	+	0	+	0	0	+	0	0	0	loss 0
		7/12/40	+	0	+	0	0	+	(+)	0	0	gain 1
11	50	5/19/39	+	0	+	0	0	+	+	0	0	loss 0
		7/12/40	+	(+)	+	0	0	+	+	(+)	0	gain 2
12	25	5/19/39	+	0	+	0	0	0	0	0	0	loss 0
		7/12/40	+	0	+	0	0	(+)	(+)	0	0	gain 2
13	114	5/19/39	+	0	+	+	0	+	+	0	0	loss 3
		7/12/40	+	0	+	(0)	0	(0)	(0)	0	0	gain 0
14	C32	5/19/39	+	0	+	0	0	0	0	0	0	loss 2
		7/12/40	(0)	0	(0)	0	0	0	0	0	0	gain 0

Signs: + = gas formation; 0 = no gas formation; (+) & (0) change in the biochemical characters with or without gas formation.

Among fourteen strains of oral Monilias only four (27%) showed the identical biochemical characters at the time of being freshly isolated, and after fourteen months.

Four strains (27%) showed loss in their biochemical characters for one or more carbohydrates.

Six strains (42%) revealed only gains in their biochemical characters for one or more carbohydrates.

Finally one strain showed the loss of some initial characteristics and the gain of some new ones.

Among the strains of Monilias cultured from the oral cavity many could be reduced to a few groups.

The most frequent group was (1) Group „*Pinoyi*" fermenting levulose, glucose and maltose. Next to it (2) the Group „*Krusei*" followed fermenting levulose and glucose.

I found two new groups with equal frequency. I dedicate one of these to Professor Redaelli and the other one to Professor Ciferri, medical mycologists of world renown.

(3) Group „*Redaelli*" includes Monilias fermenting levulose, glucose, maltose and dextrin.

(4) Group „*Ciferri*", encompasses Monilias with a large range of fermentative power, fermenting: levulose, galactose, glucose, saccharose, maltose, dextrine.

Comments

From my experiments and from the study of the literature it can be seen that there are certain well known Monilias which keep their biochemical characteristics in stock culture for decades. To this category Castellani's Monilias belong, to wit, *M. krusei*, *M. pinoyi*, *M. tropicalis*, *M. pseudotropicalis*, *M. macedoniensis*, *M. metalondinensis* as far as used in this experiment.

Swartzwelder's results obtained with five of the above-mentioned Monilias and his conclusion concerning the stability and permanence of biochemical characters of Monilias examined, to wit, *M. krusei*, *M. macedoniensis*, *M. pinoyi*, *M. tropicalis*, *M. pseudotropicalis* can be substantiated.

It seems to me that there are very few Monilias with stable and permanent biochemical characters except Castellani's Monilias.

In the present experiments of Monilias from the mouth only those which belonged to the Group „*Pinoyi*" showed identical biochemical characteristics at the time of being freshly isolated and fourteen months later. All the other groups lost some old characteristics or gained some new ones after being kept for fourteen months in stick culture with regular transplantation on Sabouraud's glucose or maltose agar.

Acid formation

Hopkins and Hesseltine suggested the use of the acid formation by Monilias under controlled conditions as a diagnostic measure of value. Their reasoning was that the difference between production of acid or acid and gas is only a difference of degree, thus both should be recognized as fermentation.

These authors did not pursue the subject further nor give authorities for their opinion.

Alcoholic fermentation consists in transformation of carbohydrates into ethyl alcohol and carbondioxyde:

$$C_6H_{12}O_6 = 2C_2H_6O + 2CO_2$$

Beside these two main components of the final fermentation reaction there are

many different secondary products of fermentation extremely variable in quantity and specificity, fatty acids, volatile acids, acetic acid, higher alcohols, esthers, etc.

Due to this variability I cannot believe in the practical value of acid production as a criterium in thedifferentiation of Monilias.

Among CASTELLANI's Monilias, referred to so often, a comparison of my results with those of SWARZWELDER shows extreme differences as to the acid production. Among five Monilias, *M. krusei, M. pinoyi, M. tropicalis, M. pseudotropicalis, M. macedoniensis,* I observed medium to strong acid production (expressed in pH) in all five, while SWARTZWELDER demonstrated acid production in but one: *M. pseudotropicalis.*

For this purpose I examined twenty eight different strains of Monilia for acid production during fermentation. The method was the same as in the other experiments. Except lactose, in which no gas and no acid production was detectable, all the twenty eight strains produced acid in all other carbohydrates ranging from pH = 6. down to pH = 4.5, the average being at pH = 5.

One glance at Table VI in CROFT and BLACK's paper on fermentation reactions of the yeastlike fungi on ten carbohydrates substantiates my present statement. Acid production occurred so generally that even as an additional criterium this feature would not have been of any avail for differentiation.

As a result of experiments different authors come to conclusions which embrace all the possibilities from the affirmative to the negative.

HOPKINS and HESSELTINE (12) consider the rate of fermentations of most Monilias sufficiently different to permit separation in groups.

CROFT and BLACK (10) found the fermentation reactions in four carbohydrates, namely dextrose, saccharose, maltose and lactose, valuable in separation of species, but absolute reliance was not placed on these reactions because of variations which occurred.

KEIPER (9) considers the ability of Monilias to attack carbohydrates with acid, or with acid and gas production as not a reliable criterion for the classification of these fungi.

From earlier writers on the subject BENHAM (7) (1931), WACHIOWAK and his co-workers (14) (1934), LANGERON and TALICE (15) (1932) all considered the fermentation reaction as being too inconsistent for use as a method of identification.

My experiments lead me also to deny the practicability and value of the fermentation reaction in the differentiation of Monilias.

Monilias cultivated from the oral cavity and tested after fourteen months showed a considerable change from the first record. WACHIOWAK and his co-workers reported that the same strain may vary from time to time not only losing the power to ferment certain carbohydrates but also apparently being able to acquire this ability. I can substantiate this.

The appearance of new fermentative qualities is in my opinion an even greater surprise and a more challenging question to be solved than the loss of any or all of those qualities.

Summary and Conclusion

In the present experiment Monilias from two sources were used:

(1) Six Monilias isolated by CASTELLANI several decades ago;

(2) Fourteen Monilias freshly isolated from the oral cavity.

Castellani's Monilias: (1) *M. krusei*, (2) *M. pinoyi*, (3) *M. tropicalis*, (4) *M. pseudotropicalis*, (5) *M. macedoniensis*, (6) *M. metalondinensis*, showed, kept for several decades in stock culture, identical biochemical characters as in Castellani's original report.

This remarkable stability of the biochemical characters seems to hold true with few exceptions only for Castellani's Monilias.

Monilias freshly isolated from the oral cavity revealed an essential change in their biochemical characters after having been kept in stock culture for fourteen months.

Monilias isolated in 198 cases from the oral cavity could be reduced to four groups as to their biochemical characters at the time of their being freshly isolated.

(1) Group „*Pinoyi*", fermenting levulose, glucose and maltose;
(2) Group „*Krusei*", fermenting levulose and glucose;
(3) Group „*Redaelli*": fermenting levulose, glucose, maltose and dextrin;
(4) Group „*Ciferri*": fermenting levulose, galactose, glucose, saccharose, maltose and dextrin.

Except Monilias of Group „*Pinoyi*" all the other groups revealed changes in their biochemical characters after having been kept in stock culture for fourteen months.

Based on this experience the biochemical characteristics of Monilias, except Castellani's, can not be considered as a solid foundation in their classification.

The author gratefully acknowledges the cooperation of Drs. Louise Tavs, I. M. Cobin, Martha Brown, in the isolation of oral Monilias.

Literature

(1) Castellani A., Ceylon Branch of the British Med. Assoc., 1904. — (2) Castellani A., J. Trop. Med. a. Hyg., Jul. 15, 1926. — (3) Fineman B. C., J. Infect. Dis., **28**, 185, 1921. — (4) Swartzwelder J. C., J. Trop. Med. a. Hyg., October 15, 1937. — (5) Re S., J. Trop. Med. a. Hyg., **43**, 137, 1940. — (6) Ashford B. K., Porto Rico J. Publ. Health a. Trop. Med., **8**, 7, 1932. — (7) Benham R. W., J. Infect. Dis., **49**, 183, 1931. — (8) Stone K., and Garrod L. P., J. Path. a. Bact., **34**, 429, 1931. — (9) Gioelli F., Atti Istit. Bot. Univ. di Pavia, serie IV, **1**, 59, 1928. — (10) Keiper Th. W., L. Lab. a. Clin. Med., **23**, 343, 1938. — (11) Croft C. C. and Black L. A., J. Lab. a. Clin. Med., **23**, 1248, 1938. — (12) Martin D. S., Jones C. P., Yao K. F. and Lee jr. L. E., J. Bact., **34**, 99, 1937. — (13) Hopkins E. W. and Hesseltine H. C., J. Lab. a. Clin. Med., **21**, 1105, 1936. — (14) Wachiowak M., Marr J., Hagebusch O. E., Randall W. A. and Fleisher M. D., J. Infect. Dis., **54**, 35, 1934. — (15) Langeron M. et Talice R. V., Ann. de Parasitol. hum. et comp., **10**, 1, 1932.

Bibliographia Mycopathologica II

(1940)

Aldridge J. S. and Kork R., Mycetoma of the eyelid. Brit. J. Ophtalm., *24*, 211—213, (1940).

Almeida F. de, y Silva Lacaz C. da, Cogumelos levadiformes isolados da bile. Folia Clin. et Biol., (3), (1940).

Araki, M., Studien ueber die Dermatomykosen und ihre Erreger in Korea. I. Mitt.: Trichophytie in Soeul. Jap. J. of Dermat., *47*, 120, (1940).

Araki M., Ueber die Dermatomykosen und ihre Erreger in Korea. I. Mitt.: Statistische Beobachtungen ueber die Dermatomykosen in unserer Klinik, etc. Hihu-to-Hitunyo, *8*, (2), (1940).

Arcevitch A. M. et Poryvaïeva V. F., Nouvelles données dans la domaine d'épidémiologie de l'épidermophitie. Vestn. Venerol. i Dermat., (6), 4—7, (1940) (in russo).

Ayres jr. S., Dermatophytosis resembling contact dermatitis (cement and tar). Arch. of Dermat., *42*, 361—362, (1940).

Baltatu Gh., *Mycoderma* als echte Saccharomyceten. Zbl. f. Bakter., II, *101*, 196—225, 7 figs., 3 pls., (1939).

Barchiesi A., Sull'actinomicosi umana. Folia Medica, *26*, (18), 741, (1940).

Barrett Kennedy Ch. and Howles J. K., Black hairy tongue (a report of three cases). Arch. of Dermat. a. Syphil., *42*, 566—569, 1 fig. (1940) [*Monilia albicans*].

Baudet E. A. R. F., Sur une dermatomycose du chien produite par *Microsporum* (*Achorion*) *gallinae*. Ann. de Parasitol., *17*, 443—446, (1940).

Bechet R. E., Maduromycosis (Black grain variety). Arch. of Dermat. a Syphil., *42*, 697, (1940).

Bechet R. E., Monilial paronichia. Arch. Dermat. a. Syphil., *42*, 168, (1940).

Benedetti G., Le micotorulosi umane e sperimentali. Giorn. Clin. Med., *21*, (18), 12 pp., (1940).

Bensel Ten C. A. S., Piedra Nigra, Nederl. Tijdschr. Geneesk., *84*, (2), 2571, (1940).

Birnbaum L. and Mary A. White-Sweres, Evaluating fungicides in the prophylaxes and treatment of epidermophytosis of the feet. Med. Bull. Veterans Admin., *16*, 371—374, (1940).

Bonne C., Glycerinkonservierung von *Hormodendrum pedrosoi* Brumpt, der Pilz der Chromoblastomykose. Geneesk. Tijdschr. Nederl. Indië, 26, (1940).

Bornstein S., Action of Penicillin on Enterococci and other Streptococci., J. of Bacter., *39*, (4), 383—387, (1940).

Buer A. W., Aktinomykose. Skand. vet. Tidskr., *29*, (1), 13, (1939).

Cardoso J. Morais, Maduromicose de graos pretos. Lisboa Médica, *16*, 601, (1939).

Castellani A., Mycotic eczematous dermatitis of the toes probably due to *Geotrichum rotundatum* Cast. 1911, and *G. rotundatum* var. *gallicum* n.v., J. Trop. Med., *43*, 79—81 (1940).

Cochet G., Etude morphologique et biologique d'un champignon nouveau, *Trichosporon multisporum* n. sp., isolé du contenu intestinal du rat blanc., C. R. Soc. Biol., *133*, 78—79, (1940).

Cochet G., Etude morphologique d'un champignon nouveau, *Trichosporon condensatum* n. sp. isolé du contenu intestinal du lapin domestique. C. R. Soc. Biol., *133*, 77—78, (1940).

Cromme J., Ueber Lungenaktinomykose im Kindesalter. Diss. Münster, (1939).
Cutler E. C. and Gross R. E., Actinomycosis of the lung and pleura. The Amer. Rev. of Tuberc., *41*, (3), 358, (1940).
Da Fonseca O., Sur l'état actuel de la question des chromoblastomycoses. Presse méd., (1), 133—134, (1940).
Danbolt N., Deep cutaneous Moniliasis, a fatal case of a peculiar type. Acta Dermat. Vener. (Stock.), *21*, 98—117, (1940).
Danbolt N., Le volpi argentate come sorgente d'infezione da *Trichophyton* nell'uomo. The veterinary J., (8), (1939) (in inglese).
David R. et Grigoraki L., Caractères biochimiques de *Trichophyton interdigitale* (Djélaleddin-Mouktar, 1890), Revue Scientif., *78*, (2), 106—107, (1940).
Dmitrief S. Th., Sur l'étiologie de l'actinomycose. Med. Parasitol., *8*, (6), 30—43, (1939) (in russo).
Doub H. P., Aspetti radiologici delle broncomicosi. Radiology, *34*, (3), (1940).
Downing E. S. and Ray W. W., The dermatophyte *Microsporum lanosum*. Mycol., *31*, (1), 76—92, (1939).
Drechsler C., A few new Zoopagaceae destructive to large soil Rhizopods. Elisha Mitchel Sci. Soc., (2), 128—153, (1939).
Elisei F. G., Le ife pettinate ed i fusi di *Malbranchea* Sacc. Atti Istit. Bot. e Lab. Critt. R. Univ. di Pavia, serie IV, *12*, 213—219, 7 figs., (1940).
Emmons C. W., The isolation and pathogenicity of *Pitirosporum ovale*. Publ. Health Rep., 1306—1312, (1940).
Engel P., Erfahrungen, erworben durch unsere Dyshidrosifälle. Börgyígy Szemle, *18*, 102—104, (1940) (ungherese).
Epstein E., Tinea cruris a. corporis, probably due to *Trichophyton purpureum*. Arch. Dermat. a. Syphil., *41*, 1146—1147, (1940).
Epstein S. S. and Foster Dee Snell, Gentian violet in Sabouraud medium for isolation of pathogenic fungi. Arch. of Dermat. a. Syphil., *42*, 308—311, (1940).
Esposito G., Le streptotricosi polmonari. Giorn. Ital. Malatt. Esot. Trop., etc., *13*, (9—10) 123—127, 1 fig., (1940).
Farah Ch., Consideraçoes sobre um caso de blastomicose. Pediatra Pratica, maggio-giugno, (1939).
Farness O. and Mills C., Pulmonary coccidioidomycosis. Ann. Rev. of Tubercul., *39*, (2), 266, (1940).
Figueroa H. and Norman F. Conant, The first case of Tinea imbricata caused by *Trichophyton concentricum* Bl., reported from Guatemala. Amer. J. Trop. Med., *20*, 287—303, (1940).
Fogel D. and Martin D. W., Sporotrichosis. Report of a case. J. Pediatr., *17*, 193—196, (1940).
Fowle L. P., Legault R. R., Naomi Heritage and Delluva A. M., Perianal moniliasis and associated pruritus ani cured by specific desensitization. J. invest. Dermat., *3*, 193—200, (1940).
Franklin G. C. H., Actinomycosis: a new species, pathogenic for man. Ann. int. Med., *13*, 1205—1215, (1940) [*Actinomyces Moormani*].
Friedman R., Trichomycosis axillaris flava associated with Alopecia prematura, Alopecia areata (chin) and fragilitas crinium. Arch. of Dermat.a . Syphil., *41*, 449—450, (1940).
Gerencsér N., Durch *Achorion Schönleini* verursachte Favus Epidemie an Pferden. Börgyógy Szemle, *18*, 64—65, (1940) (in ungherese).

Goering G., Beitrag zur Kultur des *Microsporon furfur*. Zbl. Bakter., I, Orig., *145*, 322—328, (1940).

Gonsev G. N., Organisation der Bekämpfung von Pilzerkrankungen in Kindersheimen. Vestn. Venerol. i Dermat., (1), 9—16, (1940) (in russo).

Gotshalk H. and Wilen C. J., Actinomycosis in Hawaii. West. J. Surg., etc., *48*, 212—217, (1940).

Goutina S. L., Réactivité de la peau lors des épidermophilides. Vestn. Venerol. i Dermat., (6), 7—12, (1940) (in russo).

Green L., Ueber einem mit Jod-Jontophorese geheilten Fall von Aktinomykose. Schweiz. med. Woschr., (1), 189—190, (1940).

Grigoraki L. et David R., Caractères bio-chimiques de *Trichophyton radians* (Sabour.) C. R. Soc. Biol., *133*, 234—236, (1940).

Grigoraki L. et David R., Caractères biochimiques de *Microsporon Auduini* (Gruby, 1843). Revue Scient., *78*, (2), 107, (1940).

Grythe O., The actinomycetes and their occurrence in soil and in the organism of warm-blooded animals. Acta odont. scand., (Stock.) *1*, 155—170, (1939).

Guardavaccaro G., Due casi di pseudomicosi di Castellani osservati nel commissariato dello Uollo Jeggiu. La riforma medica, *56*, (19—20), (1940).

Guba E. F. and Rachemann F. M., Species of *Cladosporium* on tomato and the allergic response in man as an aid to their indetification. Mycol., (6), 625—634, (1938).

Guilliermond A. et Gautheret R., Sur la détermination du rH des cellules des levures (*Saccharomyces cerevisiae*) C. R. Soc. Biol., *130*, 1202, (1939).

Haldre J. und Koskvee L., Beitrag zur Röntgen behandlung der Aktinomykose. Röntgenprax., *12*, 228—232, (1940).

Halter, Morbilliformes, zum Teil scarlattiniformes Trichophytid bei oberflächlicher Trichophytie, ausgelöst nach Trichophytonreaktion. Später Uebergang in Lichen trichophyticus. Schlesische Dermat. Gesell., Breslau, Sitzung, 22 Maggio (1940).

Haxthausen H., Pilzerkrankung der Füsse. Ugeskr. Laeg., 410—413, (1939) (in danese).

Henrici A. T., Characteristics of Fungous diseases. J. of Bacter., *39*, (2), 113—138, 9 figs., (1940).

Hesseltine H. C., Vulval and vaginal mycosis and trichomoniasis. Amer. J. Obstetr., *40*, (4), 641, (1940).

Hoffmann E., Zur Verhütung und Frühheilung von Pilz- und Eiterkrankheiten der Haut (Dermatomykosen und Pyodermien) Münch. med. Wschr., (1), 699—700, (1940).

Hrad O., Ueber seltenere Lokalisationen der Trichophytie. Dermat. Wschr., *111*, 1051—1053, (1940).

Hudelo L., Les eczémas mycosiques. Ann. Fac. Med. (Montevideo), *25*, 5—23, (1940).

Jaconson H. P., Onychomycosis treated by vaccine. Arch. of Dermat. a. Syphil., *42*, 504, (1940).

Jamaguti S., *Aspergillus fumigatus* Fres. aus einem japanischen Sturmtaucher. Z. Parasitenkunde., *11*, 702—703, (1940).

Janisch E., Wo liegt der Temperaturoptimum bei Pilzen? (*Aspergillus niger*) Zbl. f. Bakter., II, 101, 120—138, 10 figs., (1939—1940).

Jersild O. and Plesner M., Treatment of epidermophytia on the extremity with iontophoresis of copper. Acta Dermato-vener., (Stock.), *21*, 268—279, (1940).

Jrger M. J. et Okoune A. S., Ueber die Arbeit einer mykologischen Untersuchungsstelle in Schulen. Vestn. Venerol. i Dermat., (1), 16—19, (1940) (in russo).

Kachkine P. N., Polymorphism des champignons dans le material pathologique. Vestn. Venerol. i Dermat., (12), 27—31, (1939) (in russo).

Kachkine P. N., Variabilité expérimentale des dermatophytes sous l'influence des acides et des alcalis. Vestn. Venerol. i Dermat., (6), 39—44, (1940) (in russo).

Kachkine P. N., Polymorphysmus und Veränderlichkeit bei Dermatophyten, *Trichophyton violaceum* und *Achorion Schönleini*. Inst. f. Mikrobiol. u. Epidemiol., 271—281, (1939).

Kedrowsky W. S., Die Veränderlichkeit in der Gruppe der Aktinomyceten. Inst. f. Mikrobiol. u. Epidemiol., 87—95, (1939).

Kotchetov K. P. et Lintvarev A. S., Un cas de trichophytie folliculaire superficielle d'une forme originale. Vestn. Venerol. i Dermat., (1), 54—55, (1940) (in russo).

Kuwano, Yasuhiko und Josibumi Hara, Ueber die Trichophytie und ihre Erreger in Kyusyen. Hihu-to-Hitunyo, *8*, (2), (1940) (in giapponese).

Langeron M. et Guerra P., Valeur et nature des variations et dissociations des colonies chez les champignons levuriformes. Ann. de Parasitol., *17*, 447—469, (1940).

Lewis G. M. and Sachs W., Mycetoma. Arch. Dermat. a. Syphil., *42*, 160, (1940).

Lewis G. M., Blastomycosis. Arch. Dermat. a. Syphil., *42*, 702, (1940).

Lewis G. M., Dermatophytosis. Arch. Dermat. a. Syphil., *42*, 962, (1940).

Magee H. F. and Hartfiel H. A., Eradication of ringworm of the feet in two orphanages. Control and treatment. Arch. of Pediatr., *57*, 48—52, (1940).

Mangrulkar M. J., Actinomycosis and actinobacillosis in animals in India. Ind. J. Veter. Sci., *8*, 271, 6 pls., (1938).

Mastrofrancisco N., Beitrag zum Studium des Favus bei Vögeln (Tinea crista galli, Crista bianca). Rev. Industria animal, *3*, 146—156, (1940).

McClure W. B., Routine diagnosis of pathogenic fungi in the public health laboratory. Canad. publ. Healt. J., *31*, 29, (1940).

McCrea A., Fungicidal testing. Comparison of methods. J. Labor. a. clin. Med., *25*, 538—541, (1940).

Memmesheimer A., Zur Bekämpfung von Hautpilzerkrankungen mit pilzabtötenden Mittel und Prüfung solcher Mittel. Klin. Wschr., (11), 982—984, (1940).

Memmesheimer A., Die Erkennung und Behandlung der Epidermophytie. Dtsch. Mil. Arzt., *5*, 386—389, (1940).

Mickle W. A. and Jones C. P., Dissociation of *Candida albicans* by lithium chloride and immune serum. J. Bacter., *39*, 633—648, 3 pls., (1940).

Moene J., Behandlung von Aktinomykose mit M. et B. 693. Nord Med. (Stock.), 335—337 (1940).

Moore M. and Conrad A. H., Microsporosis of the scalp caused by *Microsporon fulvum*. Arch. of Dermat. a Syphil., *42*, 610—613, 3 figs., (1940).

Mors R., Antigenanalytische Untersuchungen an Trichophytinen verschiedener Pilzarten Freiburg i. Br., Dissert., (1938).

Muelhens K., Beobachtungen ueber Bakteriophagenwirkung bei aeroben Aktinomyceten. C. Bl. f. Bakter., I. Orig., *146*, (1), 24—27, 1 fig., (1940).

Munsterer, Streptotrichose bei Lues latens und Diabetes mellitus. 67° Tagung d. Ver. Südwestdeut. Dermat., München, Sitzung 25 Mai, (1940).

Nabel K., Ueber die Membran niederer Pilze, besonders von *Rhizidiomyces bivallatus* n. sp. Arch. Mikrobiol., *10*, 515—541, (1939).

Neuber E., Gilchristsche Blastomykose. Ungar. Dermat. Gesell., Sitzung 5 October, (1940).

Obrtel J., Beitrag zur Kenntnis des Infektionsvorgangs mit Schimmelpilzen der Gruppe *Epidermophyton*. Ceská Dermat., *19*, 137—140, (1940).

Peck R. L., Donald S. Martin and Hauser C. R., Polysaccharides of *Blastomyces dermatitidis*. J. of Immunol., *38*, 449—455, (1940).

Peck S. M., Rosenfeld H. and Glick A. W., Fungistatic power of blood serum. Arch. of Dermat. a. Syphil., *42*, 426—437, 3 figs., (1940).

Plotho O. v., Beiträge zur Kenntnis der Morphologie und Physiologie der Aktinomyceten. Arch. f. Mikrobiol., *11*, 33—72, (1940).

Plotho O. v., Die chromatische Substanz bei Aktinomyceten. Arch. f. Mikrobiol., *11*, 285, (1940).

Prévôt R. und Stratmann F. W., Ueber Pilzerkrankungen der Lunge. Fortschr. Roentgenstr., *61*, 154, (1940).

Putte P. J. van, Piedra nigra Hortai in Holland. Nederl. Tijdschr. Geneesk., 1814—1817, (1940).

Redaelli P., Le Algosi. Cenni generali sulle alghe parassite del corpo umano e di animali con notizie sulle malattie da esse determinate. Rass. Clin. Sci. Istituto Biochimico Italiano, *18*, (7), (1940).

Redaelli P., As Algoses. Idéias gerais sôbra as algas parasitas do corpo humano e de animals com referências as moléstias por elas determinadas. Resenha Clin. Scientif. do Inst. Lorenzini, Sao Paulo, *9*, (12), 443—448, (1940).

Reinboth W., Ueber Erfolge mit „Katusan" bei Aktinomykose der Rinder und Schweine. Berl. u. Münsch. Tierärztl. Wschr., 40, (1940).

Riehl jun. G., Zur Aktinomykosebehandlung. Arch. f. Dermat., *180*, 207—209, (1940).

Rippel A., Ueber die Verbreitung von *Aspergillus niger* insbesondere in Deutschland. Arch. f. Mikrobiol., *11*, 1—33, (1940).

Rittner F., Neue Salbenbehandlungen chronischer Mykosen. Med. Klin., (2), 745, (1940).

Ronse M., Au sujet de la culture pure de certaines Algues unicellulaires. C. R. Soc. Biol., *131*, 823—825; *132*, 77—80, (1939).

Rosenfeld G., Presença do *Paracoccidioides brasiliensis* no sangue circulante. Rev. Clin. de São Paulo, giugno, (1940).

Ruiz Arce F., Moniliasis vulvovaginal. Anais Brasileiros de Ginecologia, Giugno, (1940).

Sartory A. et Meyer J., Contribution à l'étude d'une espèce thermophile d'Actinomycetales isolée de conserve de viande. Bull. Acad. Méd., *123*, 98, (1940).

Schroeder C. B., Ueber die Heilung eines Falles von maligner Blastomykose. Arch. Schiffs u. Tropenhyg., *44*, 477—480, (1940).

Schuh W., Mikrosporie. Wissensch. Sitzung Deutsch. Dermat. Klinik, in Prag, 3-3-1940.

Scotti G., La tricomicosi ascellare nei reduci dell'A.O.I. Il Dermosifil., *15*, 267—278, (1940).

Scotti G. e Tripodi P., Sopra un caso di pitiriasi versicolore acromizzante. Riforma Med., 506—513, (1940).

Seldowitz M., Treatment of dermatophytosis pedis with medicated insoles. Arch. Dermat. a. Syphil., *42*, 576—586, 5 figs., (1940).

Serrano M. Beitrag zur Systematik pathogener Sprosspilze. C. Bl. f. Bakter., I Orig., *147*, (2), 98—104, 9 figs., (1940).

Serrano M., Ueber die Systematik von 18 aus verschiedenen Krankheitsprozessen der menschlichen Haut gewonnenen Sprosspilzen. Z. Parasitenkunde, *12*, 1—35, (1940).

Smith C. E., Epidemiology of acute occcidioidomycosis with erithema nodosum (Saint Joaquin or Valley fever). Amer. J. publ. Health, *30*, 600—611, (1940).

Sparrow F. K. jr., A new species of *Lagenidium* parasitic on Rotifer eggs. Elisha Mitchel Sci. Soc., (5), 526—532, (1939).

Sparrow F. K. jr., The entomogenous Chytrid *Myrophagus* Thaxter. Elisha Mitchel Sci. Soc., (4), 239—444, (1939).

Steenrood E. J., Anorectal actinomycosis. Amer. J. Surg., n.s., *48*, 567—575, (1940).

Stefenini S., Su due casi di tigna del cane. La nuova Veterinaria, *18*, (10), 232—236, 4 figs., (1940).

Stewart R. A. and Kimura F., Studies in the skin test for coccidioidal infection. I° The preparation and standardization of coccidioidin. J. infect. Dis. *66*, 212—217, (1940).

Sutherland-Campbell H., Superficial noninflammatory lesions of the feet. Demonstration in sections of a fungus of the genus *Actinomyces*. Arch. of Dermat. a. Syphil., *41*, 1023—1028, (1940).

Swartz J. H. and Norman F. Conant, Extensive lichenified eruption caused by *Trichophyton rubrum*. Arch. of Dermat. a. Syphil., *42*, 614—624, 6 figs., (1940).

Szathmary S., *Trichophyton*-Species. Ungar. Dermat. Gesell., Sitzung 18-4-1940, Budapest.

Szathmary S. Erfahrungen einer *Trichophyton violaceum* Epidemie. Ungar. Dermat. Gesell., Sitzung 17-2-1940.

Szathmary S., Bemerkungen zum Krankheitsbild des *Trichophyton purpureum*. Ungar. Dermat. Gesell., Sitzung 17-2-1940.

Takahashi, Shinkichi und Toha Joh, Ueber die Trichophytie in Nord und Mittel-Formosa. Jap. J. of Dermat., *47*, 120, (1940).

Takemura T., Biologische und experimentelle Beiträge zu den Aktinomyceten. Jap. J. of Dermat., *47*, 121, (1940).

Tampert H., Die durch Schimmelpilze (*Aspergillus, Mucor, Penicillium*) verursachten Erkrankungen unserer Haustiere. Diss. Hannover, (1940).

Thom C. and Raper K. B., The *Aspergillus nidulans* group. Mycol., *31*, 652—669, 6 figg., (1939) [*Aspergillus unguis*].

Tribedi B. P. and Mukherije B. N., Actinomycotic and mycotic lesions with special reference to Madura foot. Brit. J. Surg., 67, 256—265, (1939).

Urbach E. and Stern B., Generalized dermatophytid after intracutaneous tests with trichophytin in diluitions of 1 : 30 and 2 : 0. Conbination of erysipelas and epidermophytosis. Arch. of Dermat. a. Syphil., *41*, 983—984, (1940).

Vaithianatha Mudaliar S., A preliminary note on a species of *Aspergillus* in a Dog. Ind. J. Veter. Sci., *8*, 395—397, (1938).

Vosbein, Mykotische Fingeraffektion mit sekundären Erythema multiforme. Dänische Dermat. Gesell., Kopenhagen, Sitzung, 1-2-1939.

Wu S. D. and Kurotchkin T., A case of fungus infection of the maxilla due to *Spondylocladium*-like fungus: a hiterto undescribed lesion. Chin. med. J. suppl. III, 195—197, (1940).

Wurfschmidt, Schimmelpilzvergiftungen beim Pferde. Dtscht. tierärzt. Wschr., 446—450, (1940).

Yang K. L., Causal relationship between epidermophytosis of feet and recurrent erysipelas and elephantiasis of the legs. Chin. med. J., *57*, 161—167, (1940).

Yeager C. C., *Empusa* infections of the house-fly in relation to moisture conditions on Northern Idaho. Mycol., *31*, (2), 154—156, (1939).

Zalkan P. M. et Kiseleva M. L., Contribution à l'immunisaton des animaux envers la trichophytie par les préparations sans champignons vivants. Vestn. Venerol. i Dermat., (12), 47—51, (1939) (in russo).

Index Nominum Micetum

Achorion 140, 141, 147, 151, 290.
— gypceum 140, 147, 148, 161, 162.
— quinckeanum 141, 147, 148, 150, 157, 159, 175, 177.
— Schoenleini 147, 165, 166.
Acinula 187.
Acladium americanum 196.
Acremonium 192, 326, 327.
Acrotheca 328.
— pedrosoi 332.
Actinobacillus 42.
Actinobacterium 42.
Actinomyces 42, 43, 234, 310, 328.
— bovis 43.
— hominis 43.
— luteo-roseus 43.
— somaliensis 194.
— madurae 314.
Actinomyceton 192.
Aegerita 343, 344.
— Webberi 343, 344.
Aegeritella 343.
Aleurisma apiospermum 194, 229.
— lugdunense 195.
Aleydrodes citri 343.
Allescheria 192, 193.
— Boydii 193.
— Sheari 193.
Alternaria 13, 329.
— tenuis 44, 46, 48, 49.
Aspergillus 65, 183, 184, 188, 192, 193, 236, 245, 284, 287, 288, 291, 324, 329, 340.
— Bouffardi 183, 193, 194.
— flavescens 319.
— flavus 316.
— fumigatus 193, 194, 249, 288, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 324.
— glaucus 322, 341.
— nidulans 184, 340, 341.
— nidulans var. Nicollei 183, 184, 188.
— niger 44, 46, 48, 194, 318, 320.
— quadrilineatus 341.
— rugulosus 341.
— stellatus 340.
— variecolor 340.
Asporomyces 265.
Atelosaccharomyces pseudotropicalis 276.

Blastodendrion 5, 204, 265, 266.
— favrei 7.
Blastocystis 95.
Blastomyces 19, 333.
— dermatitidis 19, 329.
Blastosmycoides 131, 132.
— immitis 134.
Blastosporidium Schooi 131.
Botrytis 165.
Brevistreptothrix 42.

Candida 28, 30, 311, 265, 266, 267, 270, 277.
— brasiliensis 217.
— Krusei 267.
— mortifera 263.
— mycotoruloidea 28.
— pelliculosa 267.
— Parieri 215.
— pseudotropicalis 263, 266, 267, 276.
— rotundata 216.
Castellania 263.
— pseudotropicalis 264, 276.
Cephalosporium 50, 168, 192, 249, 326.
— acremonium 326, 327.
— Boydii, 193.
— cordoniformis 93.
— Serrae 50.
— spinosum 93.
Chaethaegerita 344.
Chion.phe 199, 200, 201, 202.
— Carteri 199, 201, 202.
— bitens 200.
Chlamydomyces palmarum 338.
Chlamydotomus 216.
— Beigeli 216.
Chlorella 94.
— vulgaris 44, 47.
— variegata 94.
Cladosporum 192, 318, 329.
— hebrarum 318.
Claviceps 190.
— purpurea 189, 190.
Coccidioides 331, 332, 338.
— immitis 20, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 192, 286, 287, 290, 331, 333, 334.
— immitis var. metaeuropaeus 133, 137, 138.
Cohnistreptothrix 42.
Collybia 190.
Coniosporium 192.
Coprinus 190.
Coremium 340.
— Borzianum 340.
Corethropsis hominis 311.
Corticium 187, 200, 201.
— vagum 183, 187.
— vagum var. solani 187.
Corynebacterium 42, 43.
Crocysporium torulosum 344.

Cryptococcus 7, 11, 17, 20, 32, 131, 143, 148, 150, 161, 162, 295, 318.
— dermatitidis 21, 26, 30, 332, 334.
— farcinimosus 36.
— Favrei 5.
— hondurianus 23.
— hominis 23.
— interdigitalis 3, 5, 26, 30.
— neoformans 23.
— niger 287.
— ruber var. glutinis 34.
Ctenomyces mantagrophytes 144.
Cystidiella 260, 261.
— valdensis 255, 260, 261.

Debaryomyces 3.
— globulus 5.
— Guilliermondi 21.
— neoformans 23, 25, 26, 31.
Dematium 192.
— sp. Jnhel-Renoy et Lion 215.
Dendrostilbella Boydii 193.
Dermosporium 344.
Discomyces somaliensis 194.

Emericella 340.
— nidulans 340.
— variecolor 340, 341.
Endodermophyton 158.
— concentricum 147, 158.
— roquettei 147, 158.
Endomyces 263.
— albicans 268.
— capsulatus var. isabellina 34.
— paratropicalis 268.
— pseudotropicalis 263, 268, 276.
— rotundatus 216.
— rugosus 216.
— tropicalis 268.
— Vuillemini 65.
Enantiothamnus 204.
Eomyces cricanus 95.
Epidermoph.ton 147, 149, 151, 158, 168, 244, 245, 246, 290, 295, 332.
— cruris 144, 247.
— inguinale 150.
— interdigitale 144, 149, 150, 168, 170, 246.
— rubrum 144, 150.
— sp. di Kaufmann-Wolf 170, 244.
Erysipelothrix 42.
Euaegerita 343.
Eumadurella 187, 197, 198, 202.
— mycetomi 197.
Eurotiella 193.
Eurotiopsis 193.
Eurotium 3.
— amstelodami 324.
— amstelodami var. alofota 324.
Eusporobolomyces 265.

Fusarium 329.
Fusiformis 42.

Ganoderma applanatum 44, 46.
Geotrichoides 6, 205, 210, 211, 212, 265, 266.
— asteroides 217.
— Balzeri 215.
— cutaneus 2, 216.
Geotrichum 20, 94, 95, 196, 205, 207, 208, 210, 211, 265, 266.
— amicelicum 205.
— asteroides 212.
— brasiliense 15, 217.
— Brocqui 217.
— candidum 4, 14, 257.
— cutaneum 216.
— dermatitidis 334.
— immite 334.
— rugosum 207, 216.
— rotundatum 216.
Gilchristia dermatitidis 19, 20, 212, 232.
Glenospora 193, 195, 196, 230, 237, 284, 328.
— Clapieri 196.
— Gammeli 196.
— gandavensis 64, 195, 196.
— graphii, 65, 196, 329.
— khartoumensis 194, 195, 196, 201, 202.
— lanuginosa 196, 334.
— meteuropea 133, 134, 136.
Glenosporella 196.
— dermatitidis 196.
Gliom.ceton 192.
Gregarina sp. Beigel 216.

Haplographium de Bella Marengoi 327.
Helicobasidium 187, 200.
— purpureum 187.
— solani 187.
Hemispora 192.
— coremiformis 205, 206, 207, 217.
— pararugosa 206, 207, 213, 214, 217.
— rugosa 206, 207, 213, 214, 216, 329.
— stellata 65, 165, 207, 325.
Histoplasma 338.
— capsulatum 338.
— farcinimosum 36.
— pyriformis 338.
Hormiscium 192.
Hormodendron 94, 284, 285.
Hormodendrum 3, 328.
— algeriensis 329.
— compactum 329.
— Langeroni 329.
— Pedrosoi 328, 329.
— rossicum 328.
H.alococcus Beigeli 216.
— cellaris 216.
H.pha 187.
H.pochnus 187, 190, 200, 201.
— catonii 187.
— centrifugus 187.
— Rolfsi 187.
— solani 187.

Indiella 182, 183, 184, 191, 192, 193, 197, 198, 200, 201, 202, 212, 282.
— americana 194, 226, 229.
— Brumpti 197, 199.
— Mansoni 183, 197, 198.
— Reynieri 183, 197, 198.
— somaliensis 183, 194.

Kloeckeria 265.

Leptothrichia 42.
Leptothrix 42.
Lichtheimia cor. mbifera 65, 330.
— ramosa 65.

Madurella 182, 183, 184, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 197, 198, 200, 201, 212, 237, 282.
— algiris 197.
— americana 184, 185, 186, 194, 196, 198, 200.
— apiosperma 194.
— Bouffardi 193, 194.
— Brumpti 197.
— Clapieri 196.
— Ikedae 186, 196.
— khartoumensis 196, 198.
— Lackawanna 196.
— Langeroni 197.
— Mansoni 197, 198.
— mycetomi 182, 188, 189, 191, 195, 197, 198, 199, 200.
— Oswaldoi 197, 199.
— Ramiroi 197, 198.
— Reynieri 197.
— rifanum 195.
— tabarkae 197, 198.
— Tozeuri 188, 192, 196, 198, 230.
— sp. Delamare et Gatti 197.
— sp. Silva 197.
Malassezia 192.
— furfur 65.
Marasmius 190.
Micrococcus Beigeli 216.
Micromonospora 43.
Microsporon 140, 147, 151, 168, 256.
— auduini 65, 144, 161, 163, 165.
— equinum 161, 162.
— felineus 144.
— gypseum 144.
— lanosum 141, 144, 159.
— minutissimum 178.
— radians-concentricum 170.
Microsporum 213.
Monilia 2, 6, 12, 13, 17, 30, 65, 143, 144, 148, 150, 162, 211, 254, 264, 265, 295.
— alba 5.
— albicans 2, 4, 8, 9, 12, 13, 17, 20, 26.
— asteroides 212.
— balcanica 15, 26.
— Balzeri 215.
— Bonordeni 264.
— brasiliensis 216.
— candida 12, 13, 20.
— cornealis 211, 212.
— Fioccoi 3, 5.
— fructigena 264.
— Krusei 13, 15, 346, 348, 349, 351, 352, 353.
— Linhartiana 264.
— macedoniensis 346, 348, 351, 352, 353.
— macedoniensis var. macedoniensoides 348.
— mannitofermentans 16.
— metalondinensis 346, 348, 351, 352, 353.
— onychophila 5.
— parabalcanica 5, 19.
— parapsilosis 13, 34.
— paratropicalis 263.
— Perieri 215.
— Pinoyi 2, 4, 8, 12, 15, 16, 26, 30, 346, 348, 349, 351, 352, 353.
— pseudolondinensis 5.
— pseudotropicalis 263, 276, 346, 348, 349, 351, 352, 353.
— psilosis 16, 17, 26, 30.
— rugosa 206, 216, 217.
— tropicalis 30, 263, 346, 348, 349, 351, 352, 353.
— tumefaciens 5.
Moniliopsis 187.
— Aderholdi 187.
Monosporium 184, 192, 225, 226, 228, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 284, 328.
— apiospernum 184, 194, 225, 227, 229, 233, 235, 236, 285, 327.
— apiospermum var. sclerotialis 226.
— sclerotiale 184, 328.
— tulanense 334.
Mortierella 199.
Mucor 199, 200, 330.
— mycetomi 200.
— pusillus 285, 330.
— racemosus 200.
— stolonifer 199.
Mycelia sterilia 190, 200, 201.
Myceliophtora 215.
Myceloblastanon 216.
— brasiliense 216.
— pseudotropicale 263, 275.
— rotundatum 216.
Mycobacterium 43.
Mycococcus 43.
Mycocandida 263, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 277.
— macroglossiae 277.
— mortifera 263.
— pinoyisimilis 277.
— pinoyisimilis var. citelliana 277.
— pseudotropicalis 262, 263, 264, 268, 274, 275, 276, 277, 278, 279.
Mycoderma 18, 32, 192, 207.
— asteroides 212.
— brasiliense 216.
— cutaneum 20, 216.
— Griewankii 212.
— infestans 215.
— liquefaciens 217.
— nobile 3.
— pararugosum 207, 217.
— rotundatum 206.
— sp. Griewanki et Laveau 212.
Mycogene perniciosa 338.
Mycotorula 6, 18, 208, 211, 264, 265, 266, 267, 268, 270, 277, 278.
— albicans 2, 4, 5, 8, 13, 14, 15, 16, 17, 26, 27, 29, 30, 31, 32, 33, 44, 45, 148, 152, 170 262, 263, 289, 290.
— intermedia 266.
— muris 211, 212.
— onychophila 4.
— pallida 211, 212.
Mycotoruloidas 5, 266, 268, 269, 270, 278.
— triadis 15.

Nectaromyces 265.
Neogeotrichum pulmoneum 217.
Nigrospora 318.
Nocardia 42.
— Rivieri 43.
— somaliensis 194.
— Yollii 65.

Oidium 3, 23, 94.
— albicans 13, 29, 262.
— asteroides 212, 217.
— brasiliense 15, 216.
— cutaneum 2, 216.
— pulmoneum 216.
— rotundatum 150, 205, 211, 216.
— sp. Della Favera 212.
Oospora 143, 148, 325.
— bovis 325.
— cerebriforme 216.
— d'Agatae 207, 325.
— granulosa 215.
— lactis 30.
— Perieri 215.
— Tozeuri 196, 200.
Ozoonium 188.

Paracoccidioides 338.
— brasiliensis 57, 60, 61, 62, 286, 287, 334, 339.
Parasaccharomyces Ashfordi 17.
Parendomyces 211.
— asteroides 211, 217.
— Balzeri 3, 215.
— Brocqui 211, 213, 217.
— rugosus 216.
Penicillium 44, 192, 245, 284, 287.
— brevicaule 317.
— crustaceum 44, 47, 49.
— glaucum 249, 316, 322.
— micetomatogenum 193.
— roseo-citreum 318.
Pfeiferella 42.
Phialophora 284, 328.
— verrucosa 329.
Piedraia 192, 211, 212.
— colombiana 215.
Pistillaria 190.
Pityrosporon 2, 265.
Pleurococcus Beigeli 216.
Proactinom.ces 42, 43.
Proteomyces 210, 211, 212, 213, 265.
— asteroides 217.
— Balzeri 215.
— Brocqui 217.
— cornealis 212.
— cutaneus 216.
— Favarae 212.
— Griewankii 212.
— infestans 210, 215.
— muris 212.
— Perieri 215.
— variabilis 216.
Prototheca 94, 95, 97, 98, 99, 100, 103.
— Ciferrii 94, 95, 98, 100, 101, 103.
— crieana 95.
— moriformis 94, 95, 101.
— portoricensis 95, 98, 101, 102.
— portoricensis var. trispora 44, 47, 95, 102.
— Zopfi 94, 95, 98, 101, 102, 103.
— Zopfi var. betulinus 94, 95.
Pseudofumago 191.
Pseudomadurella 197, 198. 201.
— Oswaldoi 197, 198.
Pseudomycoderma 209, 265.
Pseudosaccharomyces 191.
Pullularia 192.

Redaellia 219, 265.
Rhacodium 187, 188.
Rhinocladiella 259.
— atrovirens 259.
Rhinocladium 259.
— Beurmanni 326.
— Schenki 287.
Rhinotrichum 259.
— rubiginosum 259.
— tenellum 259.
Rhinosporidium Seeberi 136, 282.
Rhizoctonia 186, 187, 188, 191, 200.
— crocorum 187.
— rubiae 191.
— solani 183, 186, 187, 191.
Rhizomucor parasiticus 330.
Rhizopus cohni 330.
— nigricans 44, 45.
Rhodotorula pallida 211.
Rubromadurella 184, 192, 193, 197, 198, 199, 200, 201, 344.
— Langeroni 197, 198, 199.

Sabouraudites steroides 147.
— felineus 159.
Saccharomyces 11, 30, 264.
— Balzeri 215.
— Blanchardi 193.
— ellipsoideus 36, 44, 45.
— fragilis 264, 277.
— granulatus 65.
— infiltrans 28.
— Lemonnieri 15.
— neoformans 28.
Sarcinomyces 192, 212.
— Inkin 212.
Scedosporium apiospernum 194, 229, 314.
Schizoblastosporon 265.
Schizochlamys 94.
Schizosaccharomyces 94.
Schizotorulopsis 265.
Sclerotinia 190.
Sclerotium 186, 187, 188, 190, 191, 200.
— Beigeli 216.
— Rolfai 216.
Scopulariopsis 193.
— Bertaccinii 332.
— brevicaule 318.
— brevicaule var. hominis 317.
— brevis 329.
Sepedonium 338.
— chrysospernum 338.
— xylogenum 338.
Sporendonema epizoum 165, 207, 325, 326.
Sporobolomyces 265.

Sporothrix 333.
Sporotrichum 3, 20, 144, 154, 259, 290, 310, 312, 313, 324, 325, 326.
— Beurmanni 2, 311, 325, 327, 332, 334.
— carougeaui 259.
— infestans 215.
— Schenki 312, 329.
Stephanoma tetracoccum 338.
Sterygmatocystis 192.
— nidulans 323, 324.
Stilbella 193.
Streptothrix Foersteri 43.
— mycetomi 182, 195, 200.
— somaliensis 194.
Syringospora 267, 268, 277.
— Robini 267.

Torula 24, 25, 192, 329.
— epizoa 217.
— histolytica 23.
— sacchari 207, 325.
Torulopsis 17, 204, 208, 265.
Trichophyton 140, 143, 147, 151, 154, 157, 165, 168, 246, 253, 290.
— asteroides 159.
— cerebriforme 142, 143, 144, 161, 165, 170.
— crateriforme 143, 144.
— discoides 157.
— equinum 148, 161, 162.
— felineum 143.
— glabrum 154, 165, 173.
— granulosum 165.
— gypseum 141, 142, 144, 148, 150, 154, 158, 159, 161, 170, 244.
— gypseum asteroides 143, 165.
— gypseum granulosum 148.
— gypseum persicolor 147.
— interdigitale 173, 247, 252.
— microides 144.
— niveum 157, 161.
— niveum radians 143.
— persicolor 165.
— plicatile 163, 165.
— purpureum 154, 165, 173.
— violaceum 144, 154, 159, 165, 317.
Trichosporium 3, 213.
— Clapieri 196.
— khartoumensis 196.
— Pedrosoi 329.
Trichosporon 192, 203, 205, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 260, 265.
— Asahi 212.
— asteroides 209, 213, 214, 217.
— Balzeri 209, 213, 214, 215.
— Beigeli 207, 208, 209, 211, 212, 213, 214, 216.
— cerebriforme 209, 211, 213, 214, 215.
— cutaneum 5, 207, 211, 214, 215, 216.
— equinum 241.
— Foxi 212.
— giganteum 207, 209, 211, 213, 214, 215, 216
— glycophile 211.
— granulosum 213, 214, 215.
— humauaquense 212.
— infestans 204, 205, 209, 210, 211, 212, 215.
— Krusei 210.
— Krusi 212.
— liquefaciens 217.
— Luchettii 209, 214.
— ovoides 213, 216.
— ovale 211, 213, 216.
— pararugosum 217.
— Perieri 215.
— proteolyticum 214, 215.
— rotundatum 216.
— rugosum 205, 206, 207, 216.
— Uffreduzzii 214, 217.
— sp. Kawazuki 215.
— sp. Myoshi, Ohno et Dohi, 215.
Trichosporon-Geotrichoides 210.
— — dendritricum 210.
Trichosporon-Proteomyces 208, 209, 211.
— — infestante 215.
Trichosporum 192, 123.
Trichothecium 13.
Trigonopsis 265.
Typhula 190.

Verticillium 50.
— albo-atrum 44, 46, 48.
— amaranti 50.
— dahliae 50.
— Serrae 50.

Zimonema dermatitidis 19.
Zooglea Beigeliana 219.

K 2597